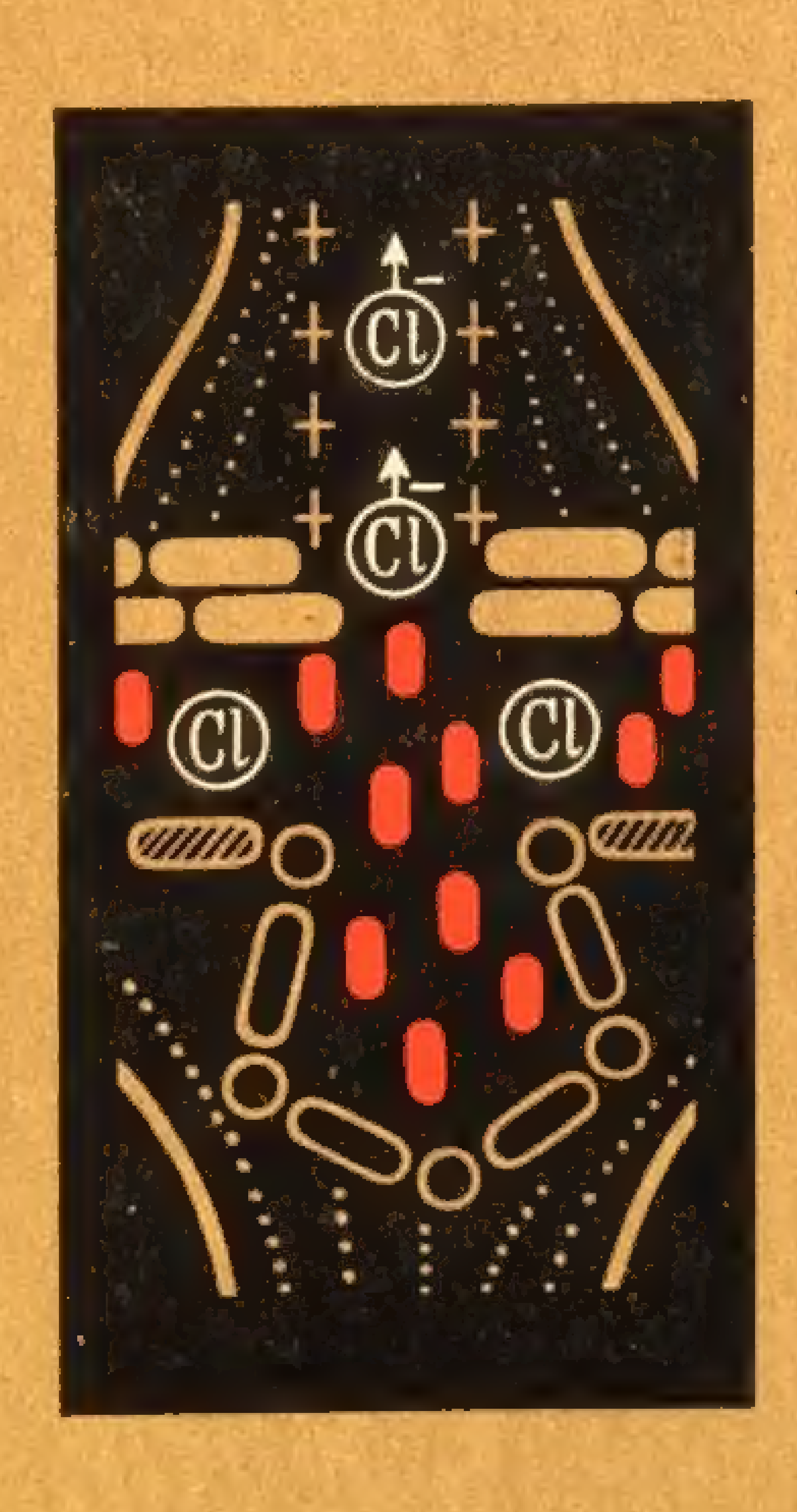
И. А. СЫТИНСКИЙ

ГАММА-АМИНО-МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



АКАДЕМИЯ НАУК СССР
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ
И ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

И. А. СЫТИНСКИЙ

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

БИОХИМИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ЛЕНИНГРАД 1972

УДК 612.8.015

Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы (биохимия, фармакология, физиология, клиника). Сытинский И. А. 1972. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 1—200.

В монографии обобщены экспериментальные данные автора и литературный материал по проблеме функциональной роли ГАМК в деятельности нервной системы. Приведены сведения о синтезе, физико-химических свойствах и методах определения ГАМК в нервной ткани. Разобраны вопросы ее обмена, связи с обменом глюкозы, влияние на метаболизм мозга, свойства ферментов обмена ГАМК. Представлены данные об ее производных, о топографическом распределении компонентов системы ГАМК в разных отделах ц. н. с. и об ее внутриклеточной локализации, о соответствии ГАМК с фактором ингибирования и о наличии разных ее форм. Рассмотрены изменения уровня ГАМК при различных функциональных состояниях ц. н. с. (B_6-авитаминоз, эпилепсия, действие возбуждающих и тормозящих веществ, экстремальные состояния и т. п.). Уделено внимание физиологическим и фармакологическим эффектам ГАМК и ее производных. Показана эффективность клинического применения ГАМК и ее производных. Обоснована роль ГАМК как медиатора в пост- и пресинаптическом торможении в ц. н. с. Илл. — 25, табл. — 5. библ. — 1459 назв.

2-10-2; 5-3-1
920-72

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ СЫТИНСКИЙ

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
(биохимия, фармакология, физиология, клиника)

Утверждено к печати Научным советом по нейрофизиологии и высшей нервной деятельности Академии наук СССР

Редактор издательства *К. Г. Беляевская*
Художник *Я. В. Таубвурцель*
Технический редактор *О. Н. Скобелева*
Корректоры *Н. В. Лихарева* и *Т. Г. Эдельман*

Сдано в набор 17/III 1972 г. Подписано к печати 8/VIII 1972 г.
Формат бумаги 70 × 108 $^1/_{16}$. Бумага № 2. Печ. л. 12$^1/_2$=
=17.50 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 19. Изд. № 4722.
Тип. зак. № 936. М-10134. Тираж 2.250. *Цена 1 р. 44 к.*

Ленинградское отделение издательства «Наука»
199164, Ленинград, Менделеевская линия, д. 1

1-я тип. издательства «Наука».
199034, Ленинград, 9 линия, д. 12

ВВЕДЕНИЕ

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) впервые была синтезирована еще в 1883 г. В 1910 г. она была обнаружена среди продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, но лишь спустя 67 лет одновременно в двух лабораториях (Awapara et al., 1950; Roberts et al., 1950) было установлено наличие этой простой по строению аминокислоты в головном мозге млекопитающих. Интерес к этому соединению резко возрос, когда было обнаружено, что ГАМК оказывает тормозящий эффект на передачу возбуждения в синапсах как в периферической, так и в центральной нервной системе. В 1953 г. Флори в мозговой ткани млекопитающих открыл фактор ингибирования («Фактор *I*»), и вслед за этим было показано, что ГАМК является одним из главных компонентов этого фактора. Уникальное наличие ГАМК лишь в ткани мозга человека и животных и выявление ее физиологических эффектов в нервной системе привлекли внимание исследователей к изучению механизмов образования ГАМК и путей ее утилизации. В свою очередь это вызвало новый интерес к проблеме центрального торможения, а также к химическим медиаторам в ц. н. с.

В настоящее время немало биохимических, физиологических и фармакологических лабораторий как в Советском Союзе, так и за рубежом посвятили свою деятельность проблеме ГАМК. Многочисленные исследования проводятся по изучению участия ГАМК в энергетическом обмене нервной системы и ее влияния на проницаемость клеточных и митохондриальных мембран и ионный обмен. Биохимические исследования имеют большое значение для раскрытия физиологического действия ГАМК, выраженно имитирующей эффект торможения. Применение ГАМК является ценным методическим приемом при рассмотрении электрофизиологических явлений в ц. н. с. и вопросов функциональной организации структур головного мозга. Существование целого ряда гомологов ГАМК, обладающих физиологическими эффектами, и их взаимное превращение друг в друга также привлекли внимание различных исследователей для выяснения роли гомологов в нервных процессах. Необходимость фармакологического изучения свойств ГАМК возникла в связи с выяснением биохимического механизма ряда судорожных состояний. Эти исследования ГАМК и ее производных дали обширный материал для установления зависимости между химической структурой и эффектом действия, а также по вопросу о проникновении препаратов ГАМК через гемато-энцефалический барьер.

Такой широкий фронт исследований объясняется не только теоретическим интересом к проблеме, но и перспективой клинического использования ГАМК и ее производных в качестве психофармакологических средств при патологических состояниях нервной системы, а также в хирургической клинике и детской анестезиологии.

Настоящая работа, в которой суммируются результаты около 1500 научных работ, опубликованных до 1968 г. включительно, является первой попыткой наиболее полно представить весь комплекс вопросов, связанных с ГАМК и ее производными. За последние три года (1969—1971 гг.) появилось более 700 новых сообщений по проблеме функциональной роли ГАМК в деятельности нервной системы. Многие из этих публикаций являются подтверждением основного положения главы восьмой, что ГАМК соответствует критериям для медиатора торможения в ц. н. с. беспозвоночных (в особенности ракообразных) и позвоночных (в частности млекопитающих) животных.

Данный материал по проблеме ГАМК может представить интерес как для широких кругов исследователей, занимающихся вопросами биохимии, физиологии и фармакологии нервной системы, так и для клиницистов, работающих в области неврологии, психиатрии и анестезиологии.

ГЛАВА ПЕРВАЯ

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАМК

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ГАМК

Впервые аминопроизводное масляной кислоты было получено в 1883 г. Шоттеном (Schötten, 1883) посредством окисления этилового эфира пиперидин-N-карбоновой кислоты азотной кислотой и последующей обработкой продукта реакции соляной кислотой. Полученное соединение ($NH_2CH_2CH_2CH_2$—COOH) было названо пиперидиновой кислотой. В 1889 г. Габриэль (Gabriel, 1889), развивая открытую им реакцию аминирования органических соединений, разработал синтез ГАМК через фталевое производное γ-хлорбутиронитрила. Он получил ГАМК из триметиленбромида, вводя его последовательно в реакцию с цианистым калием и калийфталимидом и омыляя N-фталил-γ-аминобутирилнитрил. В дальнейшем Габриэль (Gabriel, 1890) произвел тщательный анализ ГАМК и установил ее тождество с пиперидиновой кислотой Шоттена. В 1891 г. Ашон (Aschon, 1891) получил ГАМК гидролизом продукта конденсации N-β-бромэтил фталимида с натриймалоновым эфиром. Затем ГАМК была получена Тафелем (Tafel a. Stern, 1900) восстановлением сукцинимида в α-пирролидон с последующим его гидролизом гидратом окиси бария, что привело к разрыву кольца и образованию бариевой соли ГАМК, которая разрушалась при пропускании углекислого газа. Новый путь синтеза указали Курциус и Гехтенберг (Curtius a. Hechtenberg, 1923), получившие ГАМК из глутаровой кислоты и глицина. Перекалиным и Зобачевой (1959) был разработан метод синтеза α-аминокислот посредством реакции конденсации нитроолефинов алифатического, ароматического и гетероциклического рядов. Конденсация завершалась образованием нитродикарбометоксипроизводных, которые при восстановлении над никелевым катализатором образовывали карбометоксипирролидоны. Кислотный гидролиз последних приводил к замещенным γ-аминомасляным кислотам, а щелочной — к пирролидонкарбоновым кислотам. При нагревании γ-аминокислоты и пирролидонкарбоновые кислоты превращались в пирролидоны, гидролиз которых в свою очередь снова приводил к γ-аминокислотам (Зобачева, 1959). Кроме химических методов синтеза ГАМК, было предложено получать ее энзиматическим декарбоксилированием L-глутаминовой кислоты (Camien et al., 1953; Гударев и Галаев, 1960).

Радиоактивный препарат ГАМК-1-C^{14} (Tracelab, Inc.) был приготовлен путем конденсации $K^{14}CN$ и γ-иодпропилфталимида. Полученный продукт подвергали гидролизу серной кислотой. После добавления карбоната бария и обработки древесным углем ГАМК-1-C^{14} кристаллизовали из 90%-го спирта. ГАМК-4-C^{14} была приготовлена посредством декарбоксилирования DL-глутаминовой кислоты-2-C^{14} ферментом из суспензии

лиофилизированных клеток Clostridium Welchii с последующим разделением продукта реакции ионообменной хроматографией (Meister et al., 1951). Энзиматические методы были также применены для производства равномерно меченной ГАМК из L-глутаминовой кислоты-U-C^{14}.

Молекулярный вес ГАМК — 103.12; кристаллизуется в виде бесцветных, листообразных или игольчатых по форме кристаллов, которые плавятся при 183° и разрушаются при 203°. В условиях кислотного или

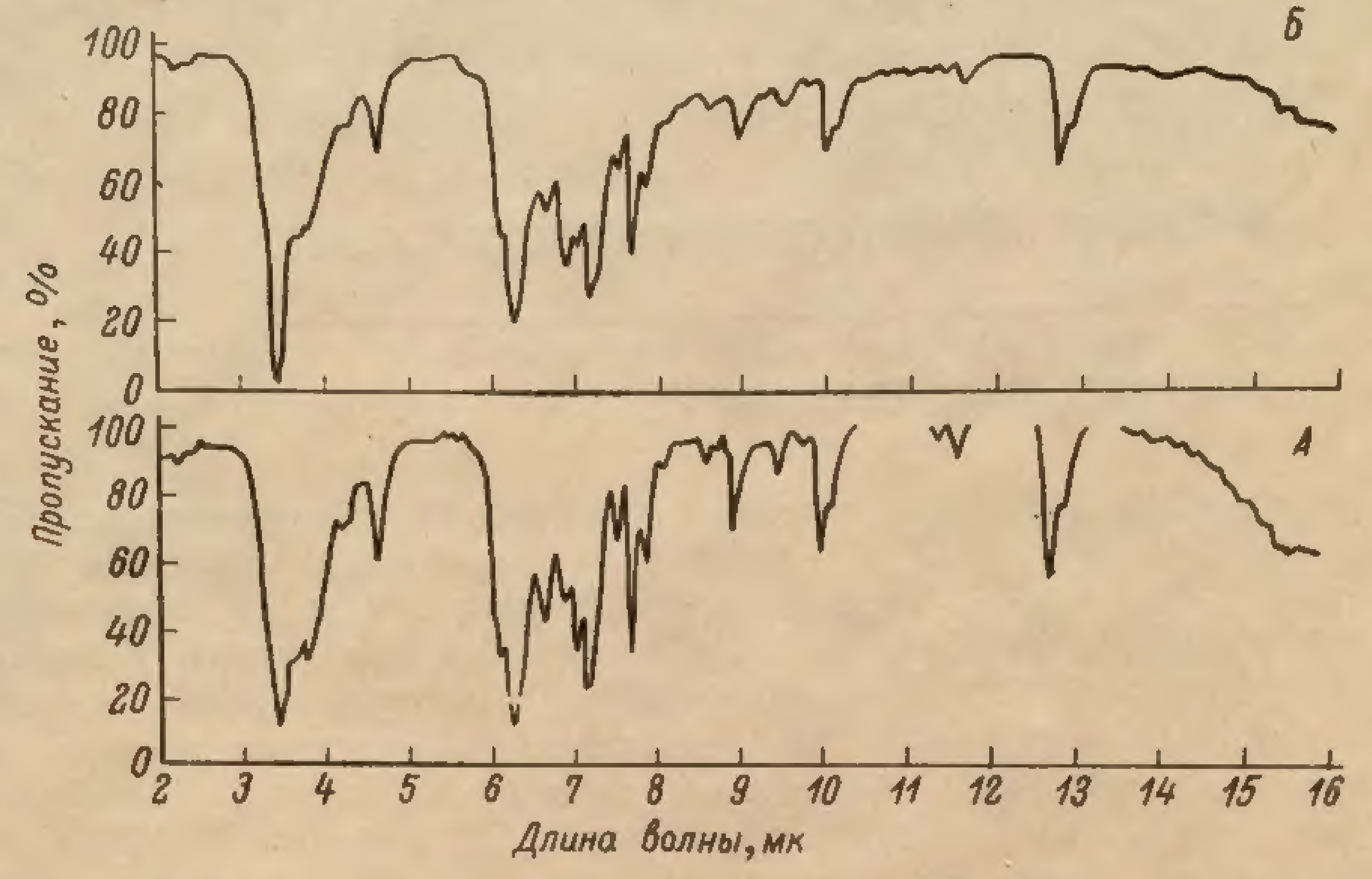


Рис. 1. Инфракрасный спектр растворов природной (*А*) и синтетической (*Б*) ГАМК (Reed, 1950).

щелочного гидролиза белков ГАМК не разрушается, при отщеплении воды образуется циклическое соединение — лактам или ангидрид ГАМК

$$\left(\begin{array}{c} H_2C\text{——}CH_2 \\ | \qquad\quad | \\ H_2C\diagdown\quad\diagup C{=}O \\ NH \end{array}\right).$$

ГАМК очень хорошо растворима в воде (130 г в 100 г H_2O), почти не растворима в спирте и эфире; обладает также способностью избирательно осаждать фибриноген (Straughn a. Wagner, 1966). Константы диссоциации ГАМК как амфолита равны $P_{k_1} = 4.230$, $P_{k_2} = 10.430$ (Neuberger, 1937). Величина электрофоретической подвижности (u) для ГАМК равна $1.35 \cdot 10^{-4}$ см^2/в · сек. (Сытинский и др., 1963). Величина диэлектрического инкремента (d_s/d_c) ГАМК — $[H_3N^+—(CH_2)_3—COOH^-]$ составляет +52 (Хюккель, 1958). Водные растворы ГАМК не имеют характерного спектра поглощения в ультрафиолетовом свете. Инфракрасный спектр ГАМК показан на рис. 1.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАМК В НЕРВНОЙ ТКАНИ

В связи с посмертными изменениями уровня ГАМК в мозге основные ошибки при определении ее содержания чаще всего возникают на этапе обработки мозговой ткани. Замораживание головы животного не позже чем через 1 мин. после ее отсечения практически не влияет на содержание ГАМК в мозге, но если замораживание производится через 2—3 мин., то автолиз ткани мозга после обезглавливания животных вызывает прирост ее уровня в 1.5—2 раза (Мусаелян, 1962а, 1962б; Шатунова и

Сытинский, 1962; Маслова и Розенгарт, 1963; Lovell a. Elliott, 1963; Chmelar et al., 1964; Hais et al., 1965; Авенирова и др., 1966).

Специфический и чувствительный метод определения содержания ГАМК в биологических объектах основан на использовании ферментной системы из Pseudomonas fluorescens EC, которая превращает ГАМК в янтарную кислоту посредством переаминирования и окисления, связанного с восстановлением НАД-Ф (Scott a. Jacoby, 1958, 1959; Baxter a. Roberts, 1959; Jacoby a. Scott, 1959).

Таблица 1

Величина R_F для ГАМК в разных системах растворителей

Растворитель	R_F	Источник
н.-Бутанол—уксусная кислота—вода		
(4 : 1 : 5)	0.30—0.32	Шатунова и Сытинский, 1962
(8 : 1 : 3)	0.32—0.34	Шатунова и Сытинский, 1962
(9 : 1 : 1)	0.36	Steward et al., 1955
Водонасыщенный фенол	0.75—0.77	Шатунова и Сытинский, 1962
	0.77	Dent, 1947
	0.74	Awapara et al., 1950
	0.77	Steward et al., 1955
Коллидин—2,6-лутидин (1 : 3)	0.23	Steward et al., 1955
	0.21	Dent, 1947
Изобутанол—муравьиная кислота—вода (5 : 1 : 1)	0.67—0.68	Шатунова и Сытинский, 1962
н.-Бутанол, насыщенный водой	0.05	Awapara et al., 1950
Бензиловый спирт—уксусная кислота—вода (50 : 10 : 13)	0.43	Sen. a. Burma, 1952—1953
Изомасляная кислота—вода (4 : 1)	0.49	Kirby-Berry et al., 1951
н.-Бутанол—этанол—вода (4 : 1 : 1)	0.17	Kirby-Berry et al., 1951
Этанол—вода (19 : 1)	0.27	Kirby-Berry et al., 1951

Наиболее широкое применение для количественного анализа ГАМК в биологических жидкостях и в мозге нашли методы хроматографии (табл. 1) и электрофореза на бумаге: низковольтный (Hanson a. Studnitz, 1958) или высоковольтный (Сытинский и др., 1963). Китайские исследователи (Chang Sheng-ken a. Young Tsung-shien, 1961) разработали ультрамикроэлектрофорез на целлофане с чувствительностью определения ГАМК $5 \cdot 10^{-9}$ г. Для флуорометрического анализа ГАМК была использована реакция взаимодействия с нингидрином (Lowe et al., 1958). Для определения ГАМК в нервной ткани разработан также метод, сочетающий ферментативную реакцию с флуорометрическим определением аминокислоты порядка 10^{-10}—10^{-12} моля (Graham a. Aprison, 1966). ГАМК количественно реагирует с 1-диметиламинонафталин-5-сульфохлоридом, давая N-(1-диметиламинонафталин-5-сульфонил)-бутиролактам, который отделяется от других флуоресцирующих соединений, находящихся в обработанном гомогенате мозга, посредством тонкослойной хроматографии и количественно определяется с чувствительностью $2.5 \cdot 10^{-7}$—$2.5 \cdot 10^{-9}$ моля на 5 мкг ткани (Seiler a. Wiechmann, 1968). Метод хроматографического разделения на колонках ионообменных смол был применен рядом авторов для количественного анализа ГАМК в мозге (Tallan et al., 1954; Berl a. Waelsch, 1958; Yamamoto et al., 1961; Sandman, 1962). Применение автоматического анализатора аминокислот значительно ускоряет процесс определения ГАМК в мозге (Zachmann et al., 1966).

Эллиот и Флори (Elliott a. Florey, 1956) разработали биологический метод определения ГАМК, используя чувствительные нейроны рецептора

растяжения ракообразных. Для приготовления препарата нейрон и нерв, снабжающий его, отделяют от активной массы мускулов, панцирь поднимают и нерв помещают на проволочный платиновый электрод. Исследуемый раствор помещают под панцирь таким образом, чтобы рецептор растяжения был погружен в него. В том случае, если ГАМК находится в исследуемом растворе, никаких импульсов с нейрона рецептора растяжения не отмечается. Минимальная концентрация для блока этого препарата была около 1.5—5.0 мкг ГАМК/мл. При стандартизации процедуры растворы, отличающиеся по содержанию ГАМК на 10% и даже меньше, хорошо дифференцировались данной биологической методикой (Florey, 1956—1957; Florey a. Florey, 1958; Florey a. Elliott, 1961). Изолированная кишка речного рака была предложена как новый тест-объект для биологического определения ГАМК (Florey, 1961). Ее чувствительность к ГАМК оказалась значительно выше чувствительности рецепторов растяжения. Описано также применение прямой кишки краба Potamobius flaviatilis для определения ГАМК в экстрактах головного мозга крыс (Gryglewski, 1963a). Была установлена линейная зависимость между степенью расслабления препарата дорсальной мышцы из Ascarus lumbricoides и логарифмом концентрации ГАМК в пределах 0.5—2.0 мкг ГАМК/мл (Ash a. Tucker, 1967). Существенный недостаток биологического метода заключается в том, что нейрон рецептора растяжения ракообразных и другие препараты отвечают не только на ГАМК, но также и на другие вещества. Вследствие этого аналитические данные, полученные этим методом, являются суммой действия ряда веществ с различной специфической активностью.

ГЛАВА ВТОРАЯ

ОБМЕННЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГАМК

МЕХАНИЗМ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Для процесса декарбоксилирования глутаминовой кислоты необходимо наличие всех трех ее функциональных групп в свободном виде: карбоксильной группы в первом положении, α-аминогруппы и конечной группы полярной природы, что указывает на связь субстрата с тремя активными центрами фермента (Gale, 1946; Roberts, 1953). Помимо этого, необходимы левая конфигурация и наличие атома водорода, при замещении которого на метильную группу происходит потеря активности фермента. При ферментативном декарбоксилировании глутаминовой кислоты один водородный атом остается связанным с α-углеродным атомом. В ГАМК, образующейся в среде, содержащей 99.8% D_2O, на одну молекулу приходился лишь один атом дейтерия, причем этот атом располагался исключительно у α-углерода глутаминовой кислоты (Mandeles et al., 1954). Путем воздействия глутамин-рацемазы на глутаминовую кислоту была получена α-дейтеро-DL-глутаминовая кислота, которая ферментативно декарбоксилировалась в водном растворе с образованием одного из изомеров дейтеро-γ-аминомасляной кислоты (Hanke et al., 1953). При действии ГДК этот изомер не терял своего дейтерия в водном растворе. Однако другой изомер дейтеро-γ-аминомасляной кислоты, полученный при декарбоксилировании глутаминовой кислоты в среде D_2O, обменивал свой дейтерий на водород воды в присутствии ГДК. Обратимость этого процесса была доказана при помощи изотопного метода с выявлением асимметрического включения дейтерия, приводящего к образованию одного оптического изомера дейтерированного амина (Hanke a. Siddigi, 1950; Koppelman et al., 1952, 1958; Hanke et al., 1953; Mandeles a. Hanke, 1953). Работы с применением дейтерия для выяснения механизма декарбоксилирования глутаминовой кислоты показали существенное влияние асимметрической лабильности первой валентности α-углерода глутаминовой кислоты на природу действия ГДК. Результаты исследований с D_2O говорят также в пользу определенного механизма участия ПЛФ, коэнзима ГДК, подтверждая наличие ряда промежуточных этапов в процессе декарбоксилирования, в результате которых карбоксильная группа в образующемся продукте становится лабильной и легко отщепляется, а остающийся связанный амин затем освобождается путем гидролиза (Mandeles et al., 1954). Согласно схеме, приведенной на стр. 10, модель взаимодействия глутаминовой кислоты с ПЛФ, составляющим активный центр ГДК, показывает, что ее α-аминогруппа образует шиффово основание с альдегидным углеродом, α-карбоксильная группа электростатически связывается с полностью заряженной аминогруппой бел-

ПЛФ + Аминокислота $\underset{+H_2O}{\overset{-H_2O}{\rightleftharpoons}}$ Пиридоксилиден-аминокислота $\underset{+CO_2}{\overset{-CO_2}{\rightleftharpoons}}$ [Резонансный гидрид пиридоксилиденамина]

ПЛФ + Амин $\underset{+H_2O}{\overset{-H_2O}{\rightleftharpoons}}$ Ионная форма пиридоксилиденамина $\underset{+H^+}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}}$ Резонансный гидрид пиридоксилиденамина

ковой части фермента, а отрицательно заряженная γ-карбоксильная группа L-глутаминовой кислоты взаимодействует с положительно заряженным азотом пиридинового кольца (рис. 2).

Рассмотрение электронных аспектов взаимопревращений ряда форм

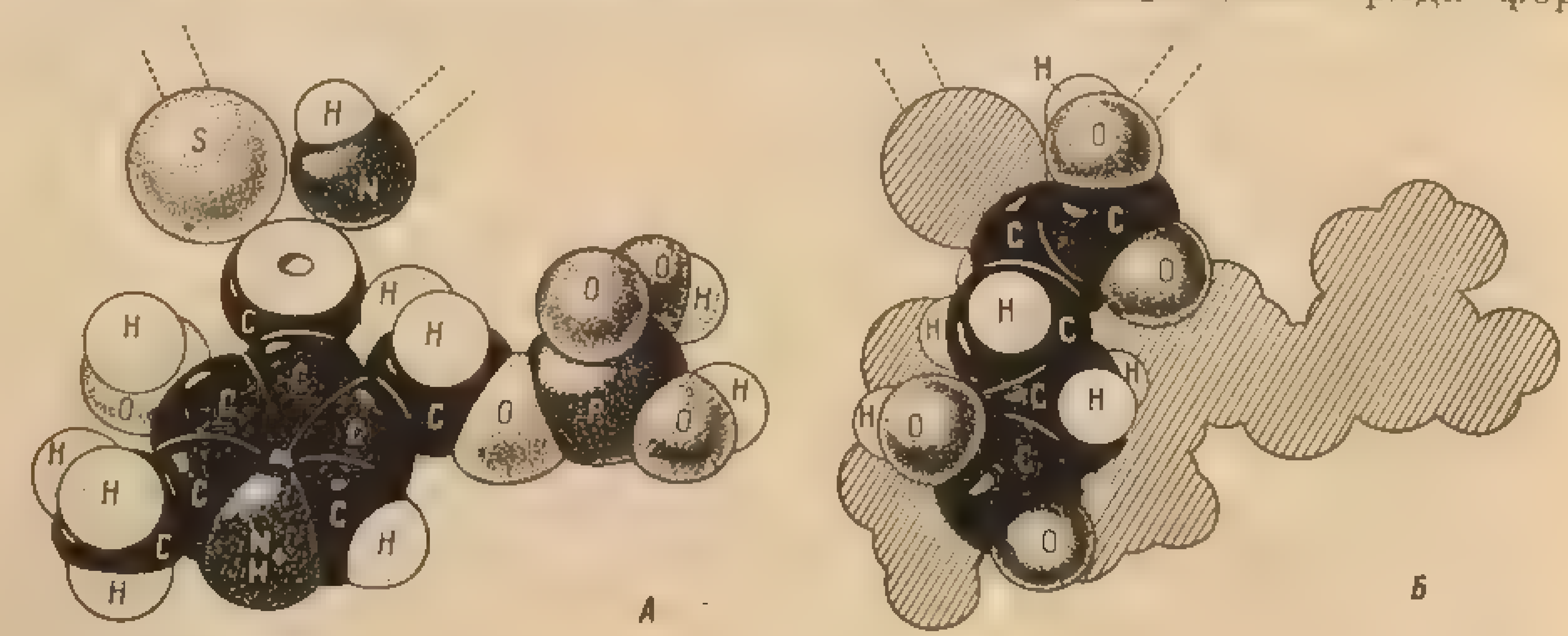


Рис. 2. Модель взаимодействия L-глутаминовой кислоты с ПЛФ, составляющим активный центр ГДК (Roberts et al., 1964).

А — ПЛФ, сульфгидрильная и аминная группы (атом кислорода удален для показа положения карбонильного атома углерода); *Б* — совпадение проекций глутаминовой кислоты и активного центра.

шиффовых оснований, связанных с декарбоксилированием, показывает, что этот процесс обусловлен созданием системы конъюгированных двойных связей в результате увеличения резонансной энергии. Происходящая протонация α-углеродного атома шиффова основания вызвана меньшей локализацией энергии на нем и большей его свободной валентностью. Последующий гидролиз дает пиридоксаль и амин (Kolyankar a. Snell, 1957; Snell, 1957, 1963; Pullman a. Pullman, 1960; Pullman et al., 1961;

Pullman, 1963). Изучение кинетики декарбоксилирования глутаминовой кислоты препаратом ГДК позволило установить, что данная реакция нулевого порядка с константой Михаэлиса, равной $6.3 \cdot 10^{-3}$ моля (Hado, 1959). Константа равновесия, равная 70, свидетельствует о том, что в точке равновесия декарбоксилирование глутаминовой кислоты происходит значительно быстрее, чем образование ГАМК (Koppelman et al., 1958).

СВОЙСТВА ГДК МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Наличие активной ГДК (L-глутамат-1-карбоксилиаза, К.Ф. 4.1.1.15) в ткани головного мозга млекопитающих было показано в 1950 г. работами Авапары и Робертса (Awapara et al., 1950; Roberts a. Frankel, 1950, 1951a). При действии ГДК на глутаминовую кислоту-C^{14} было подтверждено, что при ее α-декарбоксилировании возникает ГАМК, в которой обнаруживалась основная радиоактивность. В гомогенатах мозговой ткани активность фермента выявлялась в течение двух часов при оптимуме pH 6, 8; при этом, по данным Авапары с сотрудниками (Wingo a. Awapara, 1950), определенная часть глутаминовой кислоты исчезает с параллельным увеличением фракции ГАМК. Эквивалентное образование ГАМК и CO_2 происходило также в манометрических опытах при инкубировании глутаминовой кислоты с ацетоновым порошком мозга (Roberts a. Frankel, 1951a).

В опытах по изучению свойств ГДК мозга было выявлено, что ПЛФ является активатором фермента. С увеличением концентраций добавленного ПЛФ наблюдалось прогрессивное увеличение активности фермента (Roberts et al., 1950, 1951a). Дальнейшее изучение свойств ГДК мозга показало, что оптимальное значение pH для ее действия (6.4—6.5) отличается от pH-оптимума бактериальной декарбоксилазы (4.5—5.0). Напротив, константа Михаэлиса, равная $6.4 \cdot 10^{-3}$ моль/л, почти не отличалась от величин, найденных для других декарбоксилаз (Friedberg a. Greenberg, 1947; Roberts, a. Frankel, 1951b). Активность ГДК мозга мыши в анаэробных условиях была почти одинаковой с ее активностью в аэробных условиях с одним максимумом активности фермента при pH 7.6. ГДК мозга обладала высокой степенью чувствительности к субстрату: L-глутаминовая кислота была единственной встречающейся в живой природе аминокислотой, поддающейся действию этого фермента.

Отсутствие исследований по выделению ГДК животного происхождения, за исключением работы Робертса (Susz et al., 1966), обусловлено трудностью получения фермента из-за большой его неустойчивости. Процесс выделения проводили в атмосфере азота, и стабилизация фермента на всех этапах его очистки достигалась добавлением ИЭТ и ПЛФ. Молекулярный вес очищенного почти в 160 раз препарата ГДК из мозга мышей был порядка 75.000—100.000, оптимум pH составлял 7.2 и $K_M = 7.9 \cdot 10^{-3}$ моля (при pH 7.2). Эти данные свидетельствуют о том, что очистка фермента вызывает конформационные изменения его белковой части, в результате чего изменяется оптимум pH и уменьшается сродство фермента к субстрату. Препарат фермента стабилен в течение часа при 30—40°, но быстро теряет свою активность при 50°. Исследования с гидроксиламином и его производными показали, что торможение активности фермента обусловлено взаимодействием карбонильных реагентов с альдегидной группой ПЛФ. Причина угнетения активности ГДК первичными фенилалкиламинами с группой OH в мета-положении (окситрамин, норадреналин) также заключается в том, что они образуют соединения с ПЛФ (Holtz a. Westermann, 1956). Торможение активности ГДК производными фенилаланина носит конкурентный характер и зависит от

концентрации субстрата. В концентрации $7.6 \cdot 10^{-3}$ моля эти соединения обладают бо́льшим сродством к ГДК мозга, чем глутаминовая кислота (Hanson, 1958; Tashian, 1961). Тормозящий эффект аминазина связан с числом алкильных групп боковой цепи и наличием метильной группы у конечного азота (Ogura, 1959). Исследование влияния пиридоксаль-фосфата-5-сульфата выявило наличие конкурентного торможения, обусловленного тем, что это вещество взаимодействует с теми же группами ГДК, с которыми соединяется ПЛФ. ГДК активируется рядом его производных, действующих как коэнзимы, но которые не гидролизуются с освобождением ПЛФ в условиях эксперимента (Gonnard a. Fenard, 1962; Gonnard et al., 1964, 1967; Gonnard a. Duhault, 1966). Угнетение активности ГДК в присутствии салицилатов было пропорционально его количеству. Этот механизм торможения ГДК не включал конкуренции ни за субстрат, ни за кофермент. Если салицилат добавлялся к гомогенату мозга крысы до введения глутаминовой кислоты, то степень угнетения активности ГДК соответствовала начальной, а не конечной концентрации салицилата. Это позволяет считать, что торможение фермента является необратимым процессом и обусловлено соединением салицилата с его белковой частью. Отмывка салицилата не давала реактивации ферментативной активности ГДК (Gould a. Smith, 1965; Smith a. Smith, 1966), которая, по-видимому, возможна лишь в случае нового синтеза белковой части фермента. Высокая лабильность фермента в атмосфере кислорода, резкое торможение, вызываемое различными сульфгидрильными реагентами, и, наконец, действенность защитного эффекта SH-соединений указывают на наличие чувствительных SH-групп у ГДК (Simonsen a. Roberts, 1961; Roberts a. Simonsen, 1963).

ПЕРЕАМИНИРОВАНИЕ ГАМК В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Цикл превращений ГАМК в мозге включает три сопряженные ферментативные реакции (Roberts a. Frankel, 1950; Bessman et al., 1953; Roberts a. Brecoff, 1953; Roberts, 1956, 1962):

1. Глутаминовая кислота $\xrightarrow{\text{ГДК}}$ ГАМК + CO_2,
2. ГАМК + α-кетоглутаровая кислота $\underset{\longleftarrow}{\xrightarrow{\text{ГАМК-Т}}}$ ЯПА + глутаминовая кислота,
3. ЯПА + НАД + H_2O $\xrightarrow{\text{дегидрогеназа ЯПА}}$ янтарная кислота + НАД-H_2

α-кетоглутаровая кислота + НАД + H_2O → янтарная кислота + НАД-H_2 + CO_2.

Обратимую реакцию переаминирования ГАМК с α-кетоглутаровой кислотой с образованием глутаминовой кислоты и ЯПА, включающегося затем во вторую фазу цикла Кребса, катализирует фермент ГАМК-Т (4-аминобутират : 2-оксоглутарат аминотрансфераза, К.Ф. 2.6.1.19). При введении ГАМК-C^{14} было показано, что около 20% радиоактивной ГАМК обнаруживается в янтарной кислоте. Это явилось подтверждением того, что углеродная цепь ГАМК входит в цикл Кребса на уровне янтарной кислоты (Roberts et al., 1958a). Активность введенной интрацеребрально ГАМК-4-C^{14} обнаружили в карбоксильном углероде аланина и аспарагиновой кислоты, в углероде 1 (карбоксильном) глутаминовой кислоты и в углеродах 3 и 4 гликогена печени. Это свидетельствует о том, что ГАМК отдает свой C^{14} посредством внедрения его в карбоксильный углерод дикарбоновых кислот (Wilson et al., 1959). Идентификация ЯПА как продукта переаминирования ГАМК в мозге послужила основанием для изучения его дальнейшего окисления. Из мозга обезьяны была выделена дегидрогеназа ЯПА с оптимумом действия при pH 8.1, в качестве акцептора водорода использовался НАД, при-

чем данная реакция была необратимой. Глиоксиловый альдегид и малоновый полуальдегид также подвергались окислению (Albers a. Salvador, 1958a, 1958b).

Процесс переаминирования состоит из четырех стадий:

Основание I

Основание II

Основание III

Сначала происходит взаимодействие между формильной группой пиридоксаля и аминогруппой аминокислоты, ведущее к образованию первичной формы шиффова основания. При этом образуются крайне лабильные и реакционноспособные молекулы, у которых могут быть ослаблены и разорваны многие связи. Во второй стадии проявляется действие сильно электрофильного заместителя (азот кольца), который создает индукционный эффект, т. е. смещение электронного облака вдоль всей серии сопряженных связей, обусловливающее таутомерный переход первоначальной формы шиффова основания в его промежуточную форму. Третьей стадии свойственна локализация свободных электронов гетероциклического азота на формильном углероде, после чего следует присоединение протона. На последней стадии реакции происходит гидролитическое расщепление шиффова основания на конечные продукты — пиридоксамин и кетокислоту. Более глубокое понимание механизма реакции переаминирования было достигнуто благодаря работам А. Пюльман и Б. Пюльман, которые в течение ряда лет занимались квантовомеханическими расчетами энергии и формы молекулярных орбит соединений, участвующих в реакциях переаминирования (Perault et al., 1961; Pullman, 1963; Пюльман Б. и Пюльман А., 1965). Авторы использовали приближенный метод молекулярных орбит, показывающий истинное распределение π-электронов в молекулах. Таким образом, объяснение реакций, катализируемых ПЛФ, основывается на электронной структуре аминов, образующихся в качестве промежуточных соединений. Одним из важных факторов, обусловливающих лабилизацию α-протона, является значительное изменение

в энергии резонанса, возникающее в ходе реакции переаминирования. В результате удаления протона происходит объединение отдельных сопряженных фрагментов исходного шиффова основания I в одну большую резонирующую систему основания II, которая распространяется от карбоксильного углерода аминокислоты до атома азота пиридинового кольца. Этот процесс сопровождается увеличением энергии резонанса примерно на 8 ккал./моль, которое является основным фактором, ответственным за превращение шиффова основания I в его переходную форму. Изучение распределения электронных зарядов в переходном шиффовом основании II свидетельствует о наличии цепи из присоединенных друг к другу углеродных атомов с избытком зарядов π-электронов. Суммарные отрицательные заряды α-углеродного атома аминокислоты и углерода альдегидной группы ПЛФ больше суммарного отрицательного заряда аминного азота. Тем самым эти два углерода с формальными отрицательными зарядами являются основными центрами для реализации электрофильных атак и последующей протонизации углерода альдегидной группы пиридоксаля с образованием шиффова основания III. В этом соединении α-углеродный атом имеет дефицит π-электронов, а аминный азот сохраняет знак своего заряда. Связь между этими атомами сильно поляризована, но вследствие соответствующего распределения зарядов порядок связи довольно высок, что благоприятствует ее легкому гидролизу. Рассмотрение электронной характеристики обратной реакции перехода шиффова основания III в основание II свидетельствует, что это превращение также сопровождается увеличением энергии резонанса.

По всей вероятности, превращения промежуточных шиффовых оснований происходят под воздействием трех основных факторов: изменения энергии резонанса, осцилляции оснований путем присоединения и диссоциации протона и смещения основного реакционного центра в результате изменения размеров сопряженной системы. Пониманию механизма функционирования активной поверхности пиридоксалевых ферментов в реакции переаминирования во многом способствовало изучение модельных систем, посредством которых было выявлено наличие глубокой аналогии между механизмами, лежащими в основе его модельного варианта (Ikawa a. Snell, 1954; Metzler a. Snell, 1955; Snell, 1963).

Для интерпретации молекулярного механизма реакции переаминирования с учетом пространственных отношений между субстратом, коферментом и реагирующих групп белка-апофермента Браунштейн и др. (1968) предложили динамическую схему, которая согласуется с имеющимися экспериментальными данными, многие из которых ранее казались противоречивыми. Наиболее существенным положением этой схемы является предположение авторов о наличии двух пространственно и функционально разделенных участков в активном центре трансаминаз. В одном из этих участков сосредоточены каталитические группы белка, которые определяют специфичность фермента по типу катализируемой реакции, а другой служит для связывания кофермента в отсутствие субстрата. Присоединение субстрата способствует сближению этих пространственно разделенных участков и достижению правильной ориентации реагирующих частей молекул. При этом белковая часть молекулы обеспечивает в ходе реакции правильную ориентацию всех необходимых групп активного центра и субстрата. Специальное внимание авторы уделили особой роли кофермента, который приобретает определенную подвижность для формирования оптимальных условий каждой из последовательных стадий реакции переаминирования. Для осуществления таутомерного превращения альдимина в кетимин необходима планарность фермента субстратного комплекса, т. е. сближение образовавшегося субстратного альдимина с каталитическими группами белка, что достигается

посредством изменения пространственного положения кофермента путем вращения его пиридинового кольца вокруг оси, соединяющей 5-метиленовую и 2-метильную группы ПЛФ.

ВЫДЕЛЕНИЕ И СВОЙСТВА ГАМК-Т МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Обнаружение ГАМК не только [redacted] ткани мозга, но [redacted] в почках, печени и легких (Zachmann et al., 1966) [redacted] выявление способности гомогенатов различных животных тканей осуществлять переаминирование ГАМК и α-кетоглутаровой кислоты (Rubino a. Di Chiara, 1959) свидетельствуют о том, что данная реакция энзиматического переаминирования имеет универсальное значение. Наиболее активно процесс переаминирования происходит в мозге с оптимумом pH для проявления максимальной активности, равным 8.2. Препараты мозга вызывают также реакцию переаминирования между ГАМК и щавелевоуксусной кислотой (Sugiura, 1957). Ферментативная активность ГАМК-Т в печеночной ткани соизмерима с активностью этого фермента [redacted] нервной ткани, которая, кроме того, с высокой скоростью катализирует переаминирование β-аланина ($HOOCCH_2CH_2NH_2$), связанного с обменом пантотеновой кислоты, коэнзима А, карнозина и других веществ (Roberts a. Brecoff, 1953; Roberts, 1954). Это согласуется с результатами работы, свидетельствующей, что ингибирование трансаминазы введением животным АОУК вызывает накопление [redacted] их мозге ГАМК, а в печени — β-аланина (Baxter a. Roberts, 1961a). Получение частично очищенного препарата ГАМК-Т из мозга быка (Baxter a. Roberts, 1958) послужило основанием для последующего изучения каталитических свойств этого фермента. В ходе исследований было показано, что SH-группы белковой части фермента весьма чувствительны к действию тиоловых соединений. Инактивирующее действие гидроксиламина на ферментативную активность ГАМК-Т и стабилизирующее действие ПЛФ свидетельствуют о пиридоксалевой природе активного центра этого фермента. ПЛФ, как кофермент, является активатором ферментативной активности ГАМК-Т даже [redacted] небольших концентрациях, однако для проявления максимальной активности требуются весьма высокие его концентрации.

Выделение и очистка препаратов ГАМК-Т. Ваксман и Робертс (Waksman a. Roberts, 1965), сочетая приемы фракционирования сульфатом аммония и на геле фосфата кальция, добились 150-кратной очистки препарата ГАМК-Т из мозга мыши. На основании данных по ультрацентрифугированию этого препарата авторы предположили, что полученный ими фермент гомогенен. Дальнейшее изучение очищенного препарата ГАМК-Т методом электрофореза выявило существование множественных форм фермента (Waksman a. Bloch, 1968). В препаратах фермента из мозга мышей и крыс было обнаружено 4 изоэнзима, активность которых зависела от изменения pH от 6 до 9. У анионных форм фермента наблюдалось снижение энзиматической активности, а у катионных — увеличение.

Очищенный препарат ГАМК-Т, свободный от диафоразы, был получен из гомогенатов головного мозга кролика (Pitts et al., 1966). Источником получения фермента ГАМК-Т в нашей лаборатории (Васильев, Еремин, 1968) послужил мозг белых крыс, обладающий относительно высокой ферментативной активностью, приходящейся на грамм ткани (Pitts et al., 1965; Сытинский и Авенирова, 1967). Добиться хороших выходов препарата удалось только после того, как [redacted] состав буферов были введены вещества, предохраняющие фермент от отравления следами солей тяжелых металлов. ЭДТА и ацетат натрия [redacted] значительной степени стабилизировали фермент, причем первый реагент связывал ионы тяжелых метал-

лов, а второй способствовал образованию устойчивого ферменткарбоксилатного комплекса, что обусловливало маскировку чувствительных сульфгидрильных групп фермента.

Свойства ферментативных препаратов ГАМК-Т. Препараты ГАМК-Т, полученные в нашей лаборатории (Васильев и Еремин, 1968), обладали специфическими спектральными свойствами, свидетельствующими о пиридоксалевой природе фермента. Соотношение поглощения очищенного препарата фермента при 280 и 260 ммк оказалось равным 1.52, что подтвердило чистоту белка и отсутствие примесей нуклеиновых кислот. Как и другие исследованные трансаминазы, ГАМК-Т обладает свойствами цветного pH-индикатора. При подщелачивании раствора фермента от pH 5.0 до pH 8.6 происходит протолитическая диссоциация хромофорной группы фермента, сопровождающаяся изменением спектральной картины. При pH 8.5 эта диссоциация еще не завершается, что указывает на более высокое значение константы диссоциации хромофорной группы ГАМК-Т по сравнению с другими пиридоксалевыми ферментами. По-видимому, высокое сродство хромофорной группы ГАМК-Т к протону еще более увеличивается при образовании фермент-дикарбоксилатного комплекса с α-кетоглутаровой кислотой. Спектральные сдвиги, наступающие при добавлении к раствору фермента аминосубстрата и кетосубстрата, идентичны сдвигам, происходящим при добавлении этих реагентов к растворам других трансаминаз, что свидетельствует об обратимом переходе фермента из альдиминной формы в аминную и наоборот (Guirard a. Snell, 1964). Стабилизирующее действие на активность фермента оказывает ПЛФ, α-кетоглутаровая кислота и некоторые карбоновые кислоты. Для ГАМК-Т является характерным необратимость действия некоторых неконкурентных ингибиторов, отравляющих SH-группы (ПХМБ) или блокирующих альдегидную группу кофермента (гидроксиламин).

При изучении способности ряда моно- и дикарбоновых кислот конкурентно подавлять активность ГАМК-Т выявлено, что наибольший ингибирующий эффект оказывает масляная и протоновая кислота из числа монокарбоновых кислот и глутаровая из числа дикарбоновых. При объяснении ингибиторного действия этих кислот на активность ГАМК-Т следует учитывать наличие структурного подобия между субстратами и ингибиторами, обусловливающего конкуренцию молекул этих веществ за активную поверхность фермента. Такая конкуренция носит тем более выраженный характер, чем большее структурное подобие существует между субстратными молекулами и молекулами ингибитора. При различных значениях pH моно- и дикарбоновые кислоты по-разному связываются с ферментом. Если для дикарбоновых кислот характерным является резкое увеличение ингибирующей способности с уменьшением pH среды, то для монокарбоновых кислот свойственна независимость тормозящей способности от pH среды в исследованном диапазоне. Предполагается существование двух акцепторных участков фермента, предназначенных для взаимодействия с карбоксильными группами субстрата: один участок постоянно положительно заряжен, другой — замаскирован и принимает участие в связывании субстрата при пониженных значениях pH (Васильев, 1969; Sytinsky a. Vasiljev, 1970).

Ферментативная активность ГАМК-Т при действии ингибиторов. Целый ряд исследований был посвящен изучению особенностей ингибиторного действия различных производных гидроксиламина, гидразина и циклосерина для установления общих принципов избирательного торможения ГАМК-Т. Бакстер и Робертс (Baxter a. Roberts, 1961a) обнаружили повышение содержания ГАМК в ткани мозга крыс, кошек и обезьян после внутрибрюшинного введения нелетальных доз гидроксиламина (NH_2OH) и его О-производного — АОУК (H_2NOCH_2COOH). Исследование

действия гидроксиламина показало, что он является неспецифическим ингибитором, который подавляет ферментативную активность как ГАМК-Т, так и ГДК. Максимальное увеличение содержания ГАМК в мозге, происходящее спустя 1—2 часа после введения ингибитора, объясняется значительно бо́льшим торможением активности ГАМК-Т, чем ГДК, в результате чего скорость образования ГАМК в ткани мозга превышает скорость ее утилизации. Изучение эффекта действия различных производных и аналогов гидроксиламина показало, что для проявления тормозящего действия на активность ГАМК-Т важно наличие неизмененной и свободной аминогруппы в молекуле гидроксиламина, которая взаимодействует с альдегидной группой кофермента. Действие АОУК имело более специфический и выраженный характер. Торможение активности ГАМК-Т развивалось довольно медленно, и максимальное увеличение содержания ГАМК в мозге животных происходило спустя 6—8 час. после инъекции АОУК, однако эффект торможения фермента был более длительным по сравнению с действием гидроксиламина. Бакстер и Робертс (Baxter a. Roberts, 1961a) не привели данных о кинетике действия этих двух ингибиторов in vivo, но высказали предположение, что гидроксиламин является конкурентным ингибитором ГАМК-Т, свободная аминогруппа которого конкурирует с аминогруппой ГАМК за присоединение к альдегидной группе кофермента. В работе Валлаха (Wallach, 1961a) представлены сведения о тормозящем эффекте АОУК, которая в концентрации 10^{-5} моля на 92% ингибировала активность ГАМК-Т мозга. Рассмотрение кинетики действия гидроксиламина и АОУК in vivo позволило автору заключить, что ингибирующий эффект этих соединений обусловлен различными механизмами. Следует, однако, указать, что в основе действия обоих ингибиторов лежит одна и та же реакция образования оксима между ПЛФ активного центра фермента и карбонильным реагентом, которая конкурентно подавляется высокими концентрациями аминосубстратов. Введение больших количеств ПЛФ снимало торможение активности ГАМК-Т, вызванное действием гидроксиламина, но не оказывало влияния на ингибирующий эффект АОУК. По всей вероятности, различия в действии гидроксиламина и АОУК in vivo могут быть обусловлены рядом факторов: неодинаковым сродством ингибиторов к ферменту, разницей в пространственно-структурном соответствии углеродной цепи этих соединений субстратному участку активного центра фермента и различной степенью их проницаемости через клеточные структуры (Wallach, 1961a; Сащенко и др., 1967).

Наиболее мощным из известных ингибиторов ГАМК-Т является гидразинпропионовая кислота, синтезированная и исследованная Ван Гельдером (Van Gelder, 1968), которая обладает весьма высоким сродством к ферменту: K_i для ГАМК-Т мозга составляет $2.3 \cdot 10^{-7}$ моль. Причина столь сильного тормозящего эффекта гидразинпропионовой кислоты заключается в глубоком структурном и конформационном подобии этого ингибитора и субстрата ГАМК — по размерам молекулы, структурной конфигурации и распределению заряда молекулы. Степень инактивации ГАМК-Т этим соединением не снижалась как при инъекции животным ПЛФ, так и при добавлении его в инкубационную среду с гомогенатом мозга животных, которым предварительно вводили гидразинпропионовую кислоту. По-видимому, инактивирующие свойства этого карбонильного реагента в полной мере проявляются лишь после взаимодействия ингибитора с субстратным участком фермента.

Важное значение для познания механизма действия ГАМК-Т имеют исследования особенностей торможения пиридоксалевых ферментов антибиотиком циклосерином (4-аминоизоксазолидон-3). Согласно Данну и Картеру (Dann a. Carter, 1964), ингибирование ГАМК-Т циклосерином

происходит в две стадии: первая характеризуется быстрым, обратимым и конкурентным по отношению к ГАМК связыванием фермента, вторая является медленно развивающимся необратимым процессом, в ходе которого проявляются ацилирующие свойства ингибитора, прочно связывающегося с участками активного центра фермента, ответственными за связывание субстратной аминокислоты. Рассмотрение кинетики этого процесса торможения показало, что на первой стадии реакции переаминирования ингибирование могло быть снято лишь ГАМК, но не α-кетоглутаратом или ПЛФ. Полностью ингибирующий эффект циклосерина не исчезал даже в случае избытка субстратной аминокислоты, что позволяет рассматривать взаимодействие этого антибиотика с ферментом как ингибирование смешанного типа.

На основании изучения механизма торможения пиридоксалевых ферментов циклосерином Хомутов и Северин (1965, 1967, 1968) выявили его особые свойства как ацилирующего агента. Начальная стадия ингибирования совпадает с первым этапом нормальной ферментативной реакции, когда аминогруппа циклосерина вступает в реакцию трансальдиминизации, образуя альдиминное шиффово основание. На этой стадии еще можно восстановить активность фермента посредством вытеснения ингибитора субстратными амино- и кетокислотами. Необратимая стадия торможения наблюдается, когда альдимин под влиянием нуклеофильной и электрофильной групп активного центра изомеризуется в кетимин. Последующий разрыв циклической структуры ингибитора и возникновение ацильного производного связано с прототропной перегруппировкой, которая препятствует обратной изомеризации фермент-ингибиторного комплекса в альдимин. В отличие от действия других типов ингибиторов тормозящий эффект циклосерина, обусловленный его ацетилирующими свойствами, проявляется в полной мере благодаря его ферментативным превращениям в активном центре, приводящим к прочной связи между ингибитором и функциональными группами кофермента (Хомутов и др., 1968). Принцип создания субстратоподобных ингибиторов пиридоксалевых ферментов, предложенный Хомутовым и Севериным (1968), заключается в изменении субстратной аминокислоты с проявлением ее высокого сродства к ферменту и способностью необратимо взаимодействовать с его каталитически важными группами. Превращение субстрата в ингибитор может быть осуществлено, если на основной углеродной цепи аминокислоты будет построена гетероциклическая структура циклосерина со специфической карбоксильной группировкой, обладающей ацилирующими свойствами:

I   II   III

После этого структура аминосубстрата (I) приобретает вид циклического (II) и конформационного (III) ингибиторов (Северин и др., 1968а). Синтезированные циклоглутаминовые кислоты (Хомутов и др., 1965, 1968) — соединения, сходные по своей химической структуре с циклосерином, показали высокую избирательность торможения активности для всех пиридоксалевых ферментов, субстратом которых являлась глутаминовая кислота. Ингибирование ферментативной активности развивалось во времени и было связано с ацилирующими свойствами этих соединений, которые особенно проявлялись благодаря взаимодействию

с активным центром фермента. Высокоэффективным и специфическим ингибитором ГАМК-Т оказался цис-5-карбоксиметил-4-аминоизооксалилон-3, который при концентрации 10^{-6} моль почти не оказывал действия на активность ГДК (Северин и др., 1968а, 1968б).

Кроме создания субстратоподобных ингибиторов, под руководством Хомутова и Северина (1968) был осуществлен синтез O-замещенных гидроксамовых кислот, которые при взаимодействии с активным центром пиридоксалевых ферментов претерпевали изменения в своей структуре, приводящие к появлению комплекса тормозящих свойств. При создании этих ингибиторов, получивших название конформационных, авторы исходили из допущения о том, что в активном центре фермента существуют конформационные силы, принимающие участие в образовании фермент-субстратных комплексов и благоприятствующие тем или иным превращениям. Эфиры гидроксамовых кислот, содержащие субстратное число атомов углерода, аминогруппу и псевдокарбоксил, обладают свойствами конформационных ингибиторов, которые вызывают инактивирование и необратимые конформационные изменения фермента путем захвата субстратного участка активного центра. Торможение фермента, обусловленное влиянием конформационных сил его активного центра, происходит на стадии реакции аминогруппы ингибитора с коферментом и закрепления оксиамидного фрагмента на карбоксильном участке активного центра с одновременным закручиванием всей структуры в целом. Вследствие такого изменения пространственной структуры ингибитора, последний принимает строение циклического ингибитора, который блокирует таутомерное превращение шиффово основания I ⇌ шиффово основания II. Таким образом, фермент за счет внутренних конформационных сил закрепляет ингибитор в активном центре на субстратной площадке, где осуществляет его окончательный синтез (Северин и др., 1968а).

ГАМК В ОБМЕНЕ ГЛЮКОЗЫ И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ МОЗГА

Включение глюкозы-C^{14} и глутаминовой кислоты-C^{14} в ГАМК ткани мозга. Инкубирование глюкозы-C^{14} с гомогенатами мозга человека или кролика дает образование радиоактивных аминокислот: сначала образуется глутаминовая кислота, затем аспарагиновая и уже после ГАМК (Kuroda, 1959a). В мозге кроликов ГАМК образуется более интенсивно из глюкозы-C^{14} в гипоталамусе, чем в коре и мозжечке (Chaïn, 1960; Chain et al., 1960a). Введение крысам глюкозы-C^{14} (Chain, 1960; Tsukada et al., 1961a; Gaitonde et al., 1965) также подтвердило накопление 60—70% радиоактивности глюкозы в аминокислотах мозга. Включение глюкозы-C^{14} в глутаминовую кислоту, ГАМК и глутамин ткани мозга крыс через различные сроки после ее подкожного введения было одинаковым (Lindsay a. Bachelard, 1966). Особых различий в удельной активности «связанной» и «свободной» форм глутаминовой кислоты и ГАМК в мозге крысы выявлено не было (Gaitonde et al., 1965). Инкубирование ткани мозга коз в среде с глюкозой-C^{14} или фруктозой-C^{14} в обоих случаях показало образование ГАМК, которое более медленно происходило при наличии фруктозы (Larsson, 1961). После инъекции беременной крысе галактозы-C^{14} радиоактивность была обнаружена в аминокислотах мозга плодов в течение 1 часа, особенно в аланине, глутаминовой и аспарагиновой кислотах и в меньшей степени в ГАМК и глутамине (Carver, 1966).

При автолизе ткани мозга крыс, которым до обезглавливания вводили глюкозу-C^{14}, содержание ГАМК возрастало на 36% по сравнению с контролем, а ее относительная удельная радиоактивность увеличивалась на 78%, свидетельствуя о блокировании в анаэробных условиях пути рас-

щепления ГАМК через ЯПА в сукцинат (Minard a. Mushahwar, 1966a, 1966b).

Синтез ГАМК в срезах коры головного мозга повышался только в присутствии глутаминовой кислоты, превращение которой в мозге проходило со скоростью 0.15—4 мкг на 1 г ткани в минуту с появлением радиоактивной ГАМК (Lajtha et al., 1959; Bonomi a. Tenconi, 1962). Введение радиоактивной глутаминовой кислоты подтверждало ее преимущественное превращение в срезах мозга крыс в аспарагиновую кислоту, глутамин и ГАМК (Chain et al., 1960b; Sellinger et al., 1962). Некоторые авторы (Bacila et al., 1963; Cremer, 1964; Gaitonde et al., 1965) полагают, что глутаминовая кислота, образовавшаяся из радиоактивной глюкозы и непосредственно введенная в организм, прежде всего декарбоксилируется в мозге, давая ГАМК, радиоактивность которой составляет 11—18% от активного пула глутаминовой кислоты. При pH 6.5 (оптимум действия ГДК) ГАМК образовалась в довольно больших количествах. Добавление к системе с глутаминовой кислотой-C^{14} глюкозы или пирувата также способствовало повышению радиоактивности ГАМК (Sellinger et al., 1962). Однако исследования Берла (Berl et al., 1961), проведенные на крысах и обезьянах, показали, что через 2—5 мин. после непосредственного введения в мозг глутаминовой кислоты-C^{14} радиоактивность в значительных количествах обнаруживалась в глутамине и глутатионе и лишь незначительная ее часть была в ГАМК. Сходные результаты были получены при аппликации глутаминовой кислоты-C^{14} к поверхности мозга, вследствие чего удельная активность глутамина была наибольшей, а радиоактивность ГАМК — низкой (Potter a. Van Harreveld, 1962). Различия в данных, по-видимому, обусловливаются существованием различных пулов для превращения глутаминовой кислоты, способом ее введения и влияния субстратов и pH среды. В работе Рущака (Růšcak a. Macejova, 1965) найдено увеличение уровня ГАМК в срезах мозга крысы в щелочной среде (оптимум действия для ГАМК-Т) при использовании в качестве субстрата глутаминовой кислоты с добавлением пирувата, который в свою очередь, по-видимому, стимулировал окисление глутаминовой кислоты в результате усиления активности ГДК через путь ГАМК. В связи с этим Рущак полагает, что увеличение ГАМК в нервной ткани зависит как от субстрата, так и от изменения pH в коре. Исследования Гершеновича и Эмирбекова (1966) подтверждают эту точку зрения. Использование в качестве субстратов аланина-C^{14}, ацетата-C^{14}, пирувата-C^{14} и сукцината-C^{14} для инкубации срезов коры головного мозга крыс показало образование радиоактивной ГАМК, количество которой увеличивалось при добавлении глюкозы (Beloff-Chain et al., 1962, Gonda a. Quastel, 1962, 1966). Эти данные подтверждают взаимосвязанность превращений в мозге глутаминовой и аспарагиновой кислот и ГАМК, ход которых зависит как от субстратов, так и от pH среды. Содержание ГАМК в срезах головного мозга крыс при аэробной инкубации (pH 7.4 и 8.2) уменьшалось и возрастало только в присутствии глюкозы. Аспарагиновая кислота стимулировала при pH 8.2 образование глутаминовой кислоты, и при этом происходило усиленное потребление ГАМК (Шамкулашвили, 1966).

Декарбоксилирование глутаминовой кислоты является специфической особенностью ткани мозга, но мнение исследователей относительно важности этого пути образования ГАМК и последующего ее окисления до ЯПА и янтарной кислоты довольно противоречивы. В работах Мак Канна (McKhann a. Tower, 1959, 1961; McKhann et al., 1960) представлены данные, свидетельствующие о значительной роли шунтового пути декарбоксилирования глутаминовой кислоты (около 40%) и о включении ГАМК в цикл Кребса на стадии янтарной кислоты. Этот путь окисления ГАМК в митохондриях мозга крыс подтвердили также опыты

Сактора (Sacktor et al., 1960). Однако исследования других авторов показали, что глутаминовая кислота в мозге почти на 90% превращается в аспарагиновую кислоту (Krebs a. Bellamy, 1960; Haslam a. Krebs, 1963).

В работах Балаца (Balazs et al., 1963; Balazs a. Haslam, 1965) подчеркивается низкая эффективность ГАМК как субстрата для дыхания митохондрий мозга крыс и оспаривается значение пути образования ГАМК из глутаминовой кислоты и последующего ее окисления до ЯПА и янтарной кислоты. Авторы указывают, что активность ГАМК-Т в мозге составляет менее 1% по сравнению с активностью аспартат-трансферазы. В работе Селинжера (Sellinger et al., 1962) также установлено, что глутаминовая кислота в срезах мозга крыс в значительных количествах переходит в аспарагиновую в результате реакции переаминирования. Вместо с тем было отмечено, что судьба глутаминовой кислоты-C^{14} определяется отсутствием или наличием глюкозы, повышение концентрации которой вызывало линейное увеличение количества образующейся ГАМК-C^{14} (почти в 1.5 раза). Эффект добавления 0.1% глюкозы проявлялся также в четырехкратном уменьшении превращения глутаминовой кислоты в аспарагиновую и в трехкратном увеличении ее превращения в глутамин. Балац (Balazs, 1965) также признает сравнительно быстрое включение C^{14} из радиоактивной глюкозы в ГАМК, удельная активность которой была сравнима с таковой глутаминовой кислоты (Cremer, 1964), что, по всей вероятности, объясняется происхождением ГАМК из особого высоко активного пула глутаминовой кислоты. Работы лаборатории Велша (Berl et al., 1961; Waelsch, 1961, 1962) указывают на существование двух пулов глутаминовой кислоты: из одного возникает глутамин, а из другого — ГАМК. Это подтверждается быстрым образованием глутамина, удельная активность которого была больше активности глутаминовой кислоты, в свою очередь активность ГАМК была более низкой. Согласно данным Алберса (Albers et al., 1961), спустя 3 мин. после внутривенного введения мышам пирувата-C^{14} ГАМК имела удельную активность, соответствующую глутаминовой кислоте, а через 15 мин. ее активность была уже выше. В опытах Кремера (Cremer, 1964) было установлено, что после введения радиоактивной глюкозы наивысшая удельная активность была присуща ГАМК. Инкубирование глюкозы-C^{14} со срезами мозга также показало наивысшую удельную активность ГАМК, глутамин и аспарагиновая кислота имели не более половины активности глутаминовой кислоты. Соответствие этих результатов с данными работы Алберса объясняется тем, что перед вхождением в мозг пируват превращается в печени в глюкозу (Koeppe a. Hahn, 1962; McMillan a. Mortensen, 1963).

Обмен ГАМК-C^{14} в мозге. В срезах мозга морской свинки и в митохондриях мозга кошки в присутствии кислорода ГАМК-C^{14} переаминируется с α-кетоглутаратом и окисляется в цикле Кребса через ЯПА (Tsukada et al., 1957). Сходные результаты были получены при введении ГАМК-C^{14} крысам (в/бр). Основная радиоактивность (до 90—95%) выделялась с выдыхаемым воздухом ($C^{14}O_2$), а 3—6% оставалось в моче. Практически весь радиоактивный углерод в аминокислотах (глутаминовой, и аспарагиновой и аланине) находился в карбоксильной группе, а в гликогене и глюкозе — в 3-м положении углеродного атома (Wilson et al., 1959; Horvath et al., 1961). Однако по сравнению с глюкозой-C^{14}, фруктозой-C^{14} или глутаминовой кислотой-C^{14} инкубирование срезов коры головного мозга с ГАМК-C^{14} вызывало наименьшее включение радиоактивного углерода в аминокислоты ткани мозга (Haber, 1965). Бразильские исследователи (Bacila et al., 1963) также полагают, что основным путем обмена ГАМК в мозге является переаминирование с последующим образованием янтарной кислоты. Добавление α-кетоглутаровой кислоты

к ГАМК при использовании ее в качестве субстрата способствовало значительному усилению дыхания ткани мозга (с 0.30 до 0.52 мкмоля O_2). Однако относительно эффективности собственно ГАМК в качестве дыхательного субстрата для мозговой ткани единого мнения не имеется.

Влияние фармакологических веществ на образование свободных аминокислот мозга из глюкозы-C^{14}. По сравнению с нормой инкубация в среде без глюкозы приводит к уменьшению тканевого дыхания и к пониженному образованию в срезах глутаминовой кислоты, глутамина и ГАМК. Сходные явления отмечены в условиях гипоксии (10% CO_2) и при добавлении к среде мегимида. Введение в среду ЭДТА (10^{-3}—10^{-2} моль) вызывало снижение в срезах мозга крыс глутаминовой кислоты и глутамина и в меньшей степени — ГАМК. Нарушение окислительного фосфорилирования при действии 2,4-динитрофенола (10^{-4} моль) также резко повышало высвобождение в среду глутаминовой кислоты с соответствующим снижением ее уровня, а также глутамина, аспарагиновой кислоты и ГАМК в срезах. Строфантин (20 мкг/мл) и уабаин (10—20 мкг/мл) способствовали выделению глутаминовой кислоты и ГАМК в среду и снижению их содержания в срезах (Sklenovsky, 1967a; Sklenovsky, et al., 1967). Введение крысам глутамина или ацетилглутамина (10 ммоль/кг, в/в) не влияло на уровень ГАМК в мозге, но инкубация гомогената мозга крысы с глутамином обусловила значительный прирост ГАМК (Ciman a. Olivo, 1964). При инкубировании с глутаминовой кислотой гомогенатов мозга крыс, отравленных окисью углерода, было обнаружено усиление активности ГДК, чем, по-видимому, объясняется увеличение концентрации ГАМК и снижение уровня глутаминовой кислоты в мозге этих крыс (Мищенко, Френкель, 1966).

Добавление к среде гидроксиламина (0.5—1.0 ммоль) не влияло на включение C^{14} из глюкозы-C^{14} в аспарагиновую и глутаминовую кислоты, но снижало образование глутамина и полностью тормозило образование ГАМК. Сходный эффект АОУК устранялся добавлением в среду избытка ПЛФ (Haber, 1965).

2-дезокси-D-глюкоза снижала превращение глюкозы-C^{14} в ГАМК в срезах коры мозга кошек (Tower, 1958a).

Атрактилазид (1.2 ммоль) угнетал включение радиоактивного углерода из глюкозы-C^{14} и глутаминовой кислоты-C^{14} в ГАМК (Balliano et al., 1966). Фенилпируват натрия (0.2—1.0 ммоль) в среде с низким содержанием калия (5 ммоль KCl) также отчетливо угнетал образование ГАМК из глюкозы-C^{14}. В среде, богатой калием (105 ммоль KCl), его эффект (концентрация фенилпирувата 4 ммоль) оказался значительно сильнее по отношению к ГАМК и глутаминовой кислоте, образование которых из глюкозы-C^{14} уменьшалось в 1.5—3 раза (Itoh, 1965). Добавление ионов калия в среду со срезами головного мозга увеличивало производство радиоактивных соединений (глутаминовой кислоты, глутамина и ГАМК) из глюкозы-C^{14}. По-видимому, ингибирующее действие фенилпирувата в основном обусловлено его непосредственным эффектом на биохимические процессы в зависимости от взятой концентрации. Уабаин (10 мкмоль) оказывал сравнительно слабый депрессивный эффект на образование аспарагиновой кислоты и ГАМК, но способствовал их выходу из срезов мозга в среду (Gonda a. Quastel, 1962).

У гепатэктомированных крыс уменьшалось превращение глюкозы-C^{14} в ГАМК мозговой ткани (Flock et al., 1966). Включение радиоактивного углерода в ГАМК срезов мозга животных, отравленных четыреххлористым углеродом, не отличалось от нормы (Baraona et al., 1965). Фторацетат мало влиял на синтез ГАМК-C^{14} в срезах коры головного мозга (Lahiri a. Quastel, 1963). При введении в течение 10 дней с кормом 0.2%-го пиритинола (пиритиоксин) не наблюдалось изменений в концентрации и ра-

диоактивности свободных аминокислот в головном мозге мышей после введения им глюкозы-C^{14} (в/бр) (Seiler et al., 1967).

Изучение эффекта 2,4-динитрофенола и салицилатов на образование аминокислот из глюкозы-C^{14} в срезах коры головного мозга крыс показало, что действие этих веществ, оказывающих влияние на окислительное фосфорилирование, не является идентичным. 2,4-Динитрофенол несколько снижал образование ГАМК, которое наиболее четко проявлялось в среде, богатой калием (105 ммоль). Салицилат практически не влияет на этот процесс (Gonda a. Quastel, 1961). Анестезирующие вещества и соединения сходного строения (амитал, пропанол и т. п.) показали отчетливое депрессивное действие на образование ГАМК-C^{14} из радиоактивной глюкозы. Аминазин и нембутал почти полностью подавляли включение радиоактивного углерода из глюкозы-C^{14} в ГАМК, а морфин значительно снижал образование радиоактивной ГАМК из равномерно меченной глюкозы-C^{14} в мозге крысы (Bachelard a. Lindsay, 1966).

Исследование эффекта пикротоксина и стрихнина выявило их различное воздействие на процесс включения радиоактивной метки глюкозы-C^{14} в ГАМК: пикротоксин способствовал заметному снижению радиоактивности ГАМК, а стрихнин практически не влиял на нее (Gonda a. Quastel, 1961; Quastel, 1962). При добавлении к срезам мозга триэтилолова, вызывающего депрессивное действие при его введении животным, наблюдалось снижение в мозге содержания ГАМК и глутаминовой кислоты и торможение включения радиоактивного углерода из меченой глюкозы в ГАМК. Инъекция триэтилсвинца, оказывающего возбуждающее действие, тормозила использование глюкозы для образования аминокислот, но заметно ускоряла синтез ГАМК из глутаминовой кислоты (Cremer, 1964). Нарушение превращения глюкозы-C^{14} в ГАМК обнаружено также в ткани мозга людей при идиопатической эпилепсии и в мозге кроликов при латентной церебральной местной анафилаксии (Kuroda, 1959a). В опытах in vitro с ГАМК-C^{14} показано, что введение в инкубационную среду гидразина, ИНГ, семикарбазида и тироксина тормозит образование ЯПА из ГАМК (Horvath et al., 1961).

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА МЕТАБОЛИЗМ МОЗГА И ДРУГИХ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА

Действие ГАМК на транспорт и утилизацию глюкозы в мозговой ткани. Изучение поглощения глюкозы мозгом по артерио-венозной разнице у собак после введения им в сонную артерию различных доз ГАМК показало, что малые ее дозы (50 мкг/кг) заметно уменьшают поглощение глюкозы мозгом, а более высокие (100—125 мкг/кг) — усиливают. Каких-либо заметных изменений в активности гексокиназы мозга под действием различных количеств ГАМК не было обнаружено (Егян, 1961). В опытах Мовсесяна (1961) подтверждено значение различных доз ГАМК в регулировании процессов проницаемости тканей в отношении глюкозы. Малые количества ГАМК ($1 \cdot 10^{-2}$—$1 \cdot 10^{-1}$ мкмоль/мл) ускоряют перенос глюкозы в мышечную (диафрагма), эпидидимальную жировую и хрящевую (ксифоидный отросток) ткани крыс. Ускорение транспорта глюкозы в мышечную и хрящевую ткани сопровождается повышением накопления гликогена в этих тканях. В большей концентрации ($5 \cdot 10^{-1}$ мкмоль/мл) ГАМК угнетает поглощение глюкозы мышечной тканью и повышает поглощение жировой тканью. β-Аланин ($1 \cdot 10^{-1}$ мкмоль/мл и более высокие концентрации) резко подавляет транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткани, угнетая также и процесс ускорения переноса, вызванный ГАМК. Малая концентрация ГАМК ($1 \cdot 10^{-2}$—$1 \cdot 10^{-1}$ мкмоль/мл) и инсулина (0.1 ед./мл) ускоряют перенос необменивающегося сахара-галактозы

в мышечную ткань. Проникновение галактозы в эту ткань тормозится β-аланином ($2 \cdot 10^{-1}$ мкмоль/мл) и ГАМК в большей дозе ($5 \cdot 10^{-1}$ мкмоль/мл).

Гистохимические методы исследования подтвердили, что ГАМК способствует накоплению гранул гликогена и увеличению содержания кислых мукополисахаридов в мышечных волокнах диафрагмы, межклеточных пространствах и в клеточных оболочках хрящевой ткани (Галоян и др., 1961). Эти данные согласуются с результатами исследований Демина (1961), который показал, что ГАМК (2—4 мкг/мл) на 10% угнетает активность гиалуронидазы in vitro. В опытах in vivo у кроликов активность фермента подавлялась ГАМК (300 мкг/мл) на 56%.

Опыты, проведенные со срезами коры головного мозга крыс и кошек (Кечек и др., 1963) и с митохондриальной фракцией головного мозга кролика (Мовсесян и Урганджян, 1964), также выявили противоположное действие ГАМК на мембранную проницаемость в отношении глюкозы. В аэробных условиях в присутствии глутаминовой кислоты ГАМК (0.1—1.0 мкмоль/мл) усиливала поглощение глюкозы срезами коры головного мозга, а большие ее количества (больше 5 мкмоль/мл или 0.1—1.5 мкмоль/мл без добавления глутаминовой кислоты) снижали поглощение глюкозы срезами. Добавленная к инкубационной среде, ГАМК (0.25 мкмоль/мл) усиливала поглощение глюкозы и образование молочной кислоты митохондриями головного мозга, но в больших количествах (13 мкмоль/мл) она оказывала резко выраженное противоположное действие. Различное влияние ГАМК на поглощение глюкозы мозговыми срезами в зависимости от взятой дозы проявляется только в присутствии глутаминовой кислоты, что указывает на ее важную роль в эффекте ГАМК на поглощение глюкозы мозговыми срезами. Параллельно с процессом усиления поглощения глюкозы при добавлении ГАМК с глутаминовой кислотой происходило также повышение утилизации последней мозговыми срезами (Осипова, 1968). ГАМК подобно инсулину как в аэробных, так и в анаэробных условиях значительно ускоряет транспорт глюкозы в мышечную ткань. Повышение транспорта галактозы в мышечную ткань под влиянием ГАМК указывает, что этот ее эффект обусловлен действием на мембрану, а не на внутриклеточный обмен, поскольку галактоза не подвергается обмену в мышечной ткани (Бунятян, 1960, 1963, 1964, 1966). Противоположное действие β-аланина и отсутствие влияния глицина, α-аминомасляной и β-аминомасляной кислот на процесс проникновения глюкозы в мышечную ткань указывает, что изменение мебранной проницаемости зависит от концевого расположения амино- и карбоксильных групп и от числа углеродных атомов между ними. Эффект различных доз ГАМК на поглощение глюкозы срезами коры головного мозга вызывает несомненный интерес в отношении роли ГАМК в функциональной деятельности мозга. Возможно, что ГАМК оказывает тормозящее действие на нервную активность посредством изменения потребления глюкозы мозговой тканью.

Исследования Мори (Mori, 1958) и Мак-Ильвейна (McIlwain, 1959) обнаружили стимуляцию аэробного гликолиза в срезах и гомогенатах ткани мозга при введении ГАМК. Рущак (Rŭšcak et al., 1964) подтвердил, что ГАМК в концентрации 100 мг% повышает в срезах головного мозга крыс in vitro аэробный гликолиз на 37%. Однако добавление ее к митохондриальной фракции, изолированной из ткани мозга, не оказывало подобного действия. Изучение эффекта различных доз ГАМК на процесс гликолиза в митохондриальной фракции мозговой ткани было проведено в лаборатории Бунятяна (Мовсесян, Урганджян, 1964; Урганджян, 1968), где было показано, что в отсутствие НАД лишь малые дозы ГАМК (3.25 мкмоль/мл) значительно усиливали гликолиз в митохондриальной

фракции мозговой ткани. Относительно большие концентрации ГАМК (13 мкмоль/мл), наоборот, тормозили утилизацию глюкозы. При добавлении же НАД ГАМК в указанных концентрациях значительно усиливала процесс гликолиза в митохондриальной фракции головного мозга.

По мнению авторов, этот эффект ГАМК обусловлен активированием АТФ-азной активности митохондрий мозга, что приводит к понижению уровня АТФ и подавлению начальных энзиматических реакций гликолиза (гликокиназной и фосфофруктокиназной). Подтверждение эффекта ГАМК на АТФ-азу было представлено в работе Чалабяна (1964а), который отметил снижение уровня АТФ в мозге на 17.4% спустя 30 мин. после интрацистернального введения кроликам ГАМК (1 мг/кг). По всей вероятности, действие ГАМК на гликолиз связано с повышением активности гликокиназной реакции, так как в присутствии глюкозы она значительно больше способствовала продукции молочной кислоты, чем при использовании в качестве субстрата глюкозо-6-фосфата. В гомогенатах мозга ГАМК как в малых, так и в больших дозах несколько тормозит процесс гликолиза. Это отсутствие стимулирующего действия ГАМК, по-видимому, можно объяснить тем, что, с одной стороны, она подавляет гликолиз в растворимой фракции клеток мозговой ткани, угнетая выделение митохондриального белка «киназина», а с другой — стимулирует гликолиз в суммарной митохондриальной фракции мозга, действуя на первый и конечный этапы этого цикла (Урганджян и др., 1966; Урганджян, 1968).

Гипергликемический эффект ГАМК. Введение крысам ГАМК (0.25 мг/100 г, в/бр) вызывает у них гипергликемию, сопровождающуюся резким снижением содержания гликогена в печени. Симпато-адреналовая система имеет существенную роль в действии ГАМК на углеводный обмен в животных тканях, поскольку гипергликемическое ее действие не наблюдалось после удаления надпочечников (Казарян, 1962, 1963; Урганджян, 1963; Казарян и Гулян, 1964). В свою очередь на фоне блокады симпато-адреналовой системы, вызванной введением симпатолитического вещества (дигидроэрготамина), ГАМК оказывала значительно более выраженное гипогликемическое действие, чем после двусторонней адреналэктомии. Подобные результаты были установлены также у интактных крыс при амиталовом наркозе. В этом случае проявляется противоположное действие ГАМК: стимуляция транспорта глюкозы в ткани.

По-видимому, действие ГАМК через ц. н. с. стимулирует секрецию адреналина, который ускоряет распад гликогена в печени (Buniatian, 1961; Бунятян, 1964). Об этом свидетельствует также повышение содержания адреналина в надпочечниках и катехоламинов в крови после введения ГАМК (5 мг/кг, в/бр) (Есаян и Налбандян, 1963).

Введение больших количеств ГАМК (10 мг) не вызывало изменений в содержании адреналиноподобных веществ в крови (Есаян и Ростомян, 1963). Изучение действия ГАМК на уровень допамина, норадреналина и адреналина в целом мозге и его отдельных частях выявило снижение количества норадреналина в гипоталамусе и в остальных частях мозга после инъекции ГАМК (5 мг/кг, в/бр). В надпочечниках было отмечено повышение количества адреналина, концентрация которого не изменялась после введения ГАМК при наркотическом сне животных. Интракаротидное введение малых доз ГАМК (0.5 мг/кг) вызывало снижение количества норадреналина лишь в среднем мозге, при этом снижался уровень адреналина и в надпочечниках. Авторы (Есаян и др., 1967) полагают, что этот эффект ГАМК обусловливается возбуждением симпатических центров в результате повышения ее уровня в мозге.

Гипергликемическое действие ГАМК не проявляется после удаления гипофиза. В этих условиях более четко проявляется другая сторона действия ГАМК, когда усиливается процесс поглощения глюкозы мышечной тканью с повышением в ней содержания гликогена (Казарян и Гулян, 1964). У гипофизэктомированных животных также отсутствовал эффект ГАМК, обнаруженный японскими исследователями (Kosaka a. Mori, 1961; Mori a. Kosaka, 1961), после ее введения кроликам (1.5 ммоль/кг, в/в) и проявляющийся в заметном снижении уровня аскорбиновой кислоты в коре надпочечников и усилении экскреции 17-дезоксикортикостероидов.

Введение ГАМК (10 мкг) непосредственно в область передних групп ядер гипоталамуса вызывало гипергликемию (Казарян, 1963; Бунятян и Казарян, 1964). Менее выраженный эффект ГАМК проявлялся после ее инъекции в область заднего гипоталамуса. Введение ГАМК в гипоталамическую область животных, находящихся под нембуталовым наркозом, не оказывало гипергликемического действия и не вызывало гликогенолиза в печени. По-видимому, действие ГАМК на углеводный обмен в периферических органах осуществляется через ц. н. с. нейрогуморальным путем посредством гипоталамогипофизарной системы, которая стимулирует функцию надпочечников, в результате чего и возникают соответствующие сдвиги углеводного обмена. Подтверждением этого положения являются клинические исследования, проведенные с больными сахарным диабетом разной степени, которым вводили ГАМК (2—4 мг, в/в). У 27 больных было отмечено понижение сахара в крови, которое наступало через 5—10 мин. после инъекции ГАМК и сохранялось в течение 20 мин. В ряде случаев ГАМК усиливала гипогликемическое действие инсулина. По мнению некоторых авторов (Хумарян и Мамиканян, 1967), эффект ГАМК обусловлен ее влиянием на проницаемость клеточных мембран и непосредственным воздействием на ц. н. с.

Влияние ГАМК на дыхание и окислительное фосфорилирование мозга. Рядом исследователей (Lang a. Oster, 1953; Seo, 1957) было обнаружено, что ГАМК может служить субстратом окисления в мозговой ткани. По данным Цукада (Tsukada et al., 1957, 1958, 1960a, 1960b), ГАМК незначительно уступает глюкозе в отношении поглощения кислорода срезами коры головного мозга морских свинок. В экспериментах Мак-Канна (McKhann a. Tower, 1959; McKhann et al., 1960) ГАМК, добавленная к срезам коры головного мозга кошек, повышала дыхательную активность срезов в такой же степени, как и глюкоза. Исследования Егяна (1964), проведенные с различными буферными системами и pH при добавлении больших и малых количеств ГАМК к срезам головного мозга кошек и крыс показали, что ГАМК как субстрат для дыхания мозга значительно уступает глюкозе. Эти данные согласуются с результатами ряда других исследователей (Abadom a. Scholefield, 1962; Elliott a. Bilodeau, 1962; Balazs et al., 1963; Balazs a. Haslam, 1965). По мнению Бунятяна (1964), ГАМК не оказывает существенного влияния на дыхание мозговых срезов, но все же в течение часа из добавленной ГАМК используется примерно 19%.

В опытах Чикваидзе (1964, 1966a) по изучению влияния ГАМК на потребление кислорода срезами и гомогенатами головного мозга было обнаружено, что при инкубировании срезов при pH 7.4 потребление кислорода в присутствии ГАМК и глутаминовой кислоты стимулируется весьма незначительно по сравнению с действием глюкозы и α-кетоглутаровой и щавелево-уксусной кислот, которые значительно усиливали дыхание. Активирование процесса поглощения кислорода срезами или митохондриальной фракцией мозговой ткани в присутствии ГАМК и α-кетоглутаровой кислоты указывает на возможность того, что окисление ГАМК

лимитируется недостатком эндогенной кетокислоты как акцептора аминогруппы ГАМК (Sugiura, 1957). Это положение оспаривает Урганджян (1968), результаты опытов которого показали, что при сочетании ГАМК с различными концентрациями кетокислоты интенсивность поглощения кислорода митохондриальной фракцией мозга не претерпевает заметных изменений.

В современной литературе приведены довольно разноречивые данные относительно участия ГАМК в процессе окислительного фосфорилирования в ткани головного мозга (Seo, 1957; Roberts et al., 1958a; McKhann et al., 1960; Tsukada et al., 1960b, 1960c; Lovtrup, 1961; Balazs et al., 1963; Бунятян и др., 1964; Бунятян, 1966). В опытах Чикваидзе (1967) было обнаружено, что ГАМК не используется в окислительном фосфорилировании митохондриями коры больших полушарий мозга крыс, но в условиях обеспечения ее дезаминирования происходило усиление потребления кислорода и эстерификация неорганического фосфора. Своего максимального значения коэффициент P/O достигал в случае одновременного наличия ГАМК, ПЛФ и α-кетоглутаровой кислоты, замещение которой щавелево-уксусной кислотой также обусловливало стимулирование окислительного фосфорилирования. Однако янтарная кислота оказалась малоэффективной для положительного действия ГАМК на процесс окислительного фосфорилирования. Согласно данным Бунятяна (1966), ГАМК даже разобщала окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга, если субстратом для окисления служила янтарная кислота.

В опытах Цукада (Tsukada et al., 1960a, 1960b, 1963) показано, что перенос ГАМК сквозь мембрану клеток головного мозга связан с увеличением оборота P^{32} фосфолипидов в цитоплазматических частицах срезов головного мозга. Согласно данным канадских исследователей (Brossard a. Quastel, 1963), ГАМК в присутствии глюкозы тормозила включение P^{32} в фосфолипиды срезов головного мозга крысы и снижала дыхание. Мак-Ильвейн (Woodman a. McIlwain, 1961), наоборот, указывает, что ГАМК усиливает дыхание в срезах коры крыс и морских свинок и тормозит ресинтез фосфокреатина, что приводит к уменьшению его содержания и увеличению неорганического фосфора.

В работе Чалабяна (1964б) было исследовано влияние ГАМК на интенсивность включения P^{32} в нуклеиновые кислоты ткани головного мозга и обнаружено, что ГАМК (1 и 4 мг/кг) не влияет на относительную удельную активность РНК, но в дозе 1 мг/кг снижает на 50% относительную удельную активность ДНК. На активность РНК-азы и ДНК-азы в больших полушариях головного мозга кролика ГАМК (1 мг/кг) не оказывала заметного влияния.

Участие ГАМК в метаболизме основных энергетических источников головного мозга. Исследования, проведенные в различных лабораториях (Peters a. Tower, 1959; Бунятян, 1960, 1963, 1964, 1966; Roberts, 1960, Tsukada et al., 1960; Кометиани и др., 1965), свидетельствуют, что ГАМК играет существенную роль в углеводном и аминокислотном обмене головного мозга. Японские исследователи обнаружили, что введение ГАМК способствует нормализации процессов обмена в нервной системе. Эффект электростимуляции, проявляющийся в снижении in vitro образования глутаминовой кислоты из аспарагиновой в гомогенатах мозга, ослаблялся после применения ГАМК, которая оказывала значительно больший положительный эффект на гомогенаты, чем на срезы (Kumasiro, 1960).

Введение ГАМК способствовало также нормальной утилизации глюкозы в мозге кроликов, которая уменьшалась при судорожных приступах, вызванных повторными ударами тока. ГАМК вызывала также

общее увеличение содержания свободных аминокислот в мозге (Yamamoto, 1960). В свою очередь ГАМК вызывала некоторое увеличение активности гексокиназы коры головного мозга кроликов как нормальных (Mori, 1958), так и с латентной мозговой локальной анафилаксией (Yamada, 1959a), и снижала активность ацетилхолинэстеразы в ткани мозга кроликов со скрытой местной анафилаксией (Yamaguchi, 1959).

Исследования Бунятяна (1963, 1964, 1966) показывают, что стимулирующее действие ГАМК на образование аминокислот и устранение аммиака обусловлено ее утилизацией в мозге и взаимоотношениями ее связанной и свободной форм. Сама по себе ГАМК не оказывает особого влияния на поглощение кислорода тканью мозга и не является эффективным субстратом для дыхания. При инкубации срезов мозга в присутствии глюкозы ГАМК усиливала ее эффект в отношении связывания аммиака и резко повышала как образование аланина, так и синтез глутаминовой кислоты с одновременным повышением утилизации собственно ГАМК.

Исследования грузинских ученых (Клейн, 1957; Кометиани и др., 1965) подтверждают, что в препаратах головного мозга глутаминовая и аспарагиновая кислоты и ГАМК легко взаимно превращаются и принимают участие в энергетическом обмене. Решающее значение на характер этих превращений и на распределение аминокислот имеют условия инкубации. Инкубирование срезов мозга при pH 7.4 в присутствии ГАМК сопровождается малым приростом в уровне глутаминовой кислоты и сравнительно большим увеличением аспарагиновой кислоты. В комбинации с α-кетоглутаровой кислотой ГАМК стимулирует синтез глутаминовой кислоты, а в присутствии щавелево-уксусной кислоты ГАМК полностью утилизируется, обеспечивая синтез аспарагиновой кислоты, сопровождающийся также значительным расходованием глутаминовой кислоты. По мнению Кометиани, это влияние ГАМК обусловливается активным участием в обмене после ее дезаминирования. Аминогруппа ГАМК является донором для реаминирования адениловой системы, что подтверждается снижением уровня ГАМК в гомогенате головного мозга при введении в инкубационную среду инозиновой кислоты (Клейн, 1957).

Важное значение для обменных процессов в мозге имеет стимулирующее действие ГАМК на цикл Кребса. Изучение динамики изменений уровня лимонной кислоты в гомогенатах коры мозга крыс выявило увеличение ее содержания при добавлении ГАМК (5.9 мкмоль/мл) (Бунятян и Геворкян, 1964; Геворкян, 1964). При наличии добавленных кетокислот ГАМК стимулирует дыхание срезов и митохондрий мозга (Кометиани и др., 1965; Чикваидзе, 1965, 1966а, 1966б, 1967), но значительно снижает образование пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот в срезах коры мозга крыс при pH 7.4 и 8.3 (Бунятян и др., 1964; Туршян, 1964). По всей вероятности, этот стимулирующий эффект ГАМК обусловлен ее непосредственным влиянием на ферментные системы цикла Кребса. Тем самым переплетается взаимное влияние различных процессов, связанных с ускорением превращения промежуточных продуктов гликолиза под влиянием ГАМК и обусловленных различным эффектом разных ее доз на мембранную проницаемость нейронов и субклеточных частиц. Участие ГАМК в регулировании процессов проницаемости и в метаболических реакциях ткани мозга выявлено в работах Карагезяна (Карагезян и Макарян, 1966; Карагезян и Саакян, 1967; Карагезян, 1968), которые показали существование активно протекающего обмена фосфолипидами между тканью головного мозга, омывающей его кровью и СМЖ, который изменялся при воздействии ГАМК.

ПРОИЗВОДНЫЕ ГАМК

Обмен ГАМК в ткани мозга связан с образованием различных физиологически активных веществ (рис. 3). В табл. 2 показаны их концентрации в ткани головного мозга различных животных.

γ-Гуанидинмасляная кислота $HOOC—CH_2—CH_2—CH_2—NH—\overset{\overset{\displaystyle NH}{\|}}{C}—NH_2$.

Она довольно широко распространена в природе: в небольших количествах содержится в ряде растений, в тканях и экскретах насекомых, в биологических жидкостях и тканях млекопитающих. В мозге собаки, крупного рогатого скота и человека ГГМК найдена в количестве 5—10 мкг на 1 г свежей ткани (Irreverre et al., 1957; Pisano et al., 1960). Из ткани мозга крупного рогатого скота ГГМК была выделена в кристаллическом виде посредством ионообменной хроматографии и идентифицирована по точке плавления, данным элементарного анализа, ультрафиолетовому спектру и по результатам ферментативных реакций (Irreverre a. Evans, 1959). Японские исследователи (Jinnai et al., 1966; Jinnai a. Mori, 1967) подтвердили, что ГГМК является нормальным компонентом ткани мозга млекопитающих. Увеличение ее концентрации было обнаружено в моторной зоне коры кролика в предсудорожной стадии и после судорог, вызванных введением коразола. Повышенное содержание ГГМК выявлено также в эпилептогенном фокусе коры мозга человека. В ткани головного мозга крысы концентрация ГГМК была больше, чем

Таблица 2

Содержание производных ГАМК в головном мозге млекопитающих

Соединение	Млекопитающее	Концентрация, мг%	Источник
β-Аланин	Кролик	0.3	Agrawal et al., 1967
ГГМК	Крыса	0.7	Pisano et al., 1960
	Собака	0.8	Irreverre et al., 1957
	Бык	0.5	То же
	Человек	0.75	» »
БОГАМК	Крыса	5.7	Hayashi, 1959
	»	1.0—2.0	Сытинский и др., 1963
	Кролик	1.34	Inoue, 1959
	Человек	1.87	Inoue, 1960a
ГАМК-холин	Бык	0.5	McLennan, 1959
	Свинья	0.05	Kewitz, 1959
ГОМК	Крыса	1.0—2.0 *	Bessman a. Fishbein, 1963
	Человек	0.3 *	То же
Гомокарнозин	Бык	0.7	Pisano et al., 1961
	»	1.0—2.5	Anastasi a. Erspamer, 1964
	Собака	0.12	То же
	»	0.12	Kanazawa a. Sano, 1967
	Кошка	0.12	Anastasi a. Erspamer, 1964
	»	0.12	Kanazawa a. Sano, 1967
	Свинья	0.12	Anastasi a. Erspamer, 1964
	Человек	8.0	То же
	Кролик	2.73	Kanazawa a. Sano, 1967
	Крыса	1.34	То же
	Морская свинка	1.42	» »
α-Аминомасляная кислота	Крыса	0.2	Ropp, de, 1967
	Кролик	0.1	Agrawal et al., 1967

* Концентрация указана в ммолях.

в почках, сердце или скелетных мышцах, но ее уровень в ткани печени был почти в два раза больше, чем в головном мозге (Pisano et al., 1960).

ГГМК плохо проходит через ГЭБ. По-видимому, ее образование происходит непосредственно в ткани головного мозга, где она и выявляется. В гомогенатах мозга кроликов и обезьян, инкубированных с аргинином и ГАМК, обнаруживались повышенные количества ГГМК и гуанидинуксусной кислоты. В мозге крысы эти гуанидиновые производные синтезировались со скоростью 0.22 мкмоль/г·час (Pisano et al., 1957; Pisano a. Udenfriend, 1958). Использование в опытах ГАМК-C^{14} не показало значительного прироста ГГМК (не более 0.02 мкмоль ГГМК) в го-

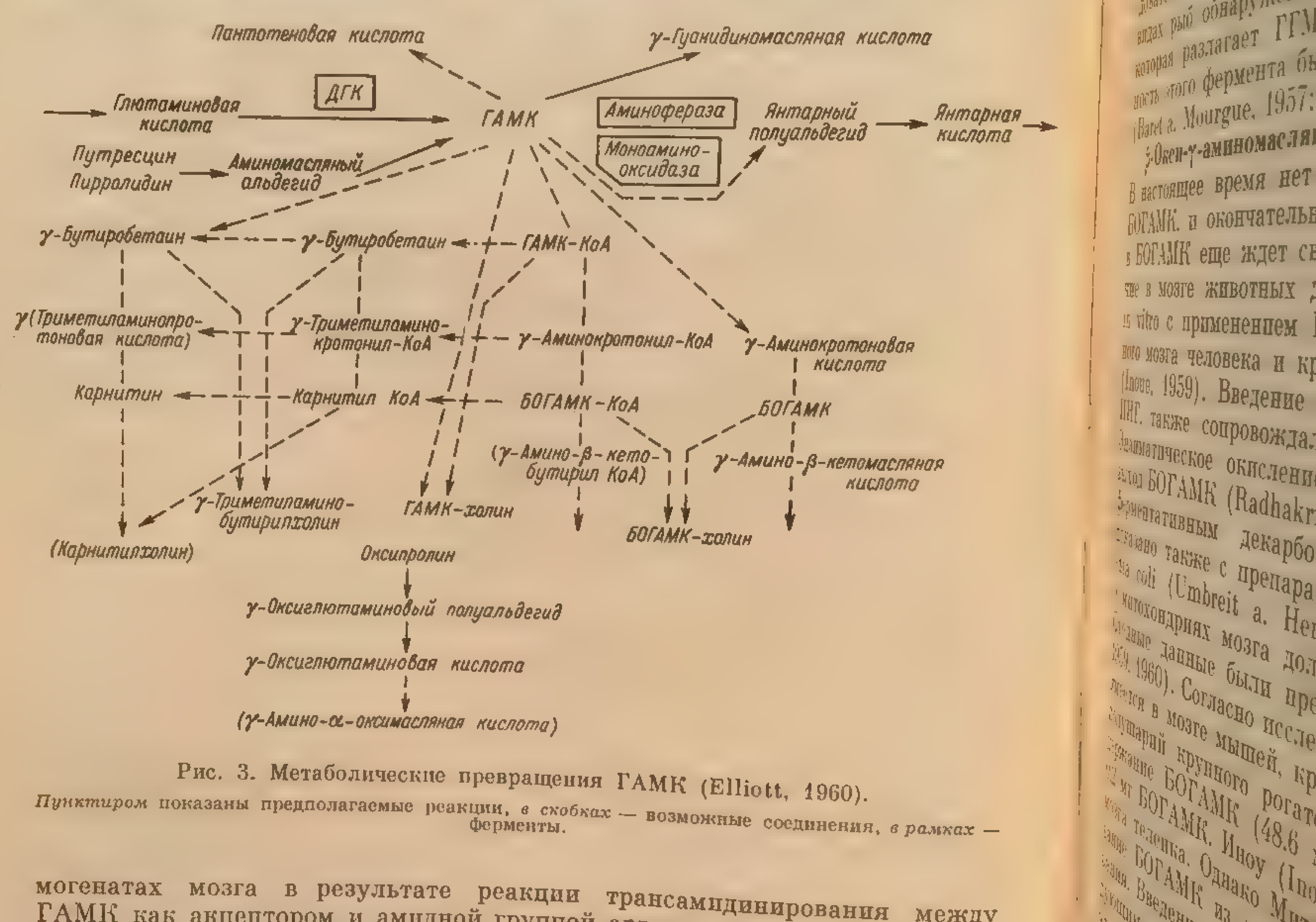


Рис. 3. Метаболические превращения ГАМК (Elliott, 1960).

Пунктиром показаны предполагаемые реакции, *в скобках* — возможные соединения, *в рамках* — ферменты.

могенатах мозга в результате реакции трансамидинирования между ГАМК как акцептором и амидной группой аргинина, являющегося донором. Бумажная хроматография позволила обнаружить образование лишь 0.001—0.01 мкмоль ГГМК/г·час (Pisano et al., 1960). Изучение процесса трансамидинирования в мозге обезьяны, кролика и крысы посредством применения радиоактивного глицина выявило лишь наличие гуанидинмасляной кислоты, образующейся в присутствии ГАМК. Исследования с ацетоновым порошком мозга подтвердили, что ГГМК образуется из канаванина и ГАМК после удаления глицина (Pisano et al., 1963). При инкубации срезов головного мозга крысы вместе с ГАМК был выявлен ее стимулирующий эффект на синтез мочевины (Гершенович и др., 1964). Гершенович (Gerschenovitch et al., 1963; Гершенович и др., 1964а, 1964б) полагает, что в мозге происходит трансамидинирование между ГАМК и аргинином с образованием ГГМК, последующий гидро-

лиз которой дает мочевину и ГАМК, вновь вступающую в реакцию трансамидинирования. В данном случае аргинин выполняет функцию обратной связи, влияя на весь ход реакций синтеза мочевины. Бунятян и Давтян (1964) считают, что, кроме цитруллина и аспарагиновой кислоты, другие α и ω-аминокислоты не вовлекаются непосредственно в синтез мочевины в головном мозге: аминоазот этих аминокислот может включиться в цикл мочевинообразования, лишь предварительно переходя в аспарагиновую кислоту с участием ферментов переаминирования.

Возможность образования ГГМК в ткани морских беспозвоночных из аргинина в результате действия α-аминооксидазы и последующего окислительного декарбоксилирования была показана французскими исследователями (Roche et al., 1952a, 1952b; Thoai et al., 1952). В некоторых видах рыб обнаружена ферментативная активность γ-гуанидинбутиразы, которая разлагает ГГМК до ГАМК и мочевины. Впоследствии активность этого фермента была выявлена в печени и почках млекопитающих (Baret a. Mourgue, 1957; Baret et al., 1965).

β-Окси-γ-аминомасляная кислота ($HOOC—CH_2—CHOH—CH_2NH_2$). В настоящее время нет единого мнения относительно наличия в мозге БОГАМК, и окончательное выяснение вопроса о преобразовании ГАМК в БОГАМК еще ждет своего разрешения. Первое указание на ее наличие в мозге животных дал Хаяши (Hayashi, 1959a, 1959b). В опытах in vitro с применением ГАМК-C^{14} было обнаружено, что в коре головного мозга человека и кролика имеет место синтез БОГАМК из ГАМК (Inoue, 1959). Введение ГАМК кроликам, получившим предварительно ИНГ, также сопровождалось выделением БОГАМК (Simozudzi, 1962). Энзиматическое окисление оксипролина в отсутствие каталазы давало выход БОГАМК (Radhakrishnan a. Meister, 1957). Образование БОГАМК ферментативным декарбоксилированием β-оксиглутаминовой кислоты показано также с препаратом фермента из некоторых штаммов Escherichia coli (Umbreit a. Heneage, 1953). О реакции β-окисления ГАМК в митохондриях мозга доложил Сео (Seo, 1957; Sugiura a. Seo, 1957). Сходные данные были представлены в работах Сактора (Saktor et al., 1959, 1960). Согласно исследованию Охара (Ohara et al., 1959), БОГАМК имеется в мозге мышей, кроликов и человека. В височной доле больших полушарий крупного рогатого скота было найдено весьма высокое содержание БОГАМК (48.6 мг%); из 1.6 кг мозга удалось изолировать 0.2 мг БОГАМК. Иноу (Inoue, 1960) выделил 10 мг БОГАМК из 10 кг мозга теленка. Однако Митома (Mitoma, 1960) не смог выявить образование БОГАМК из «меченой» ГАМК при сходных условиях инкубирования. Введение радиоактивной БОГАМК в ткань мозга собаки с последующим ее выделением не показало значительного разведения «метки», что свидетельствует об отсутствии в мозге количеств БОГАМК порядка 48 мг%. Вместе с тем в ткани мозга был установлен процесс переноса аминогруппы с БОГАМК на α-кетоглутаровую кислоту. В мозге здорового человека и в ткани мозга обезьяны активность трансаминазы, катализирующей это переаминирование, была очень низкой. В случае же атрофии головного мозга активность фермента резко повышалась (Ono, 1960).

Ежедневное введение мышам БОГАМК (0.5 мг, в/бр) не нарушало их развития. При этом содержание аминоазота в коре головного мозга этих животных повышалось на 14—20%. Ни ГАМК, ни глутаминовая кислота такого действия не оказывала. Ежедневное введение БОГАМК (3.0 мг) сопровождалось также повышением содержания натрия в коре головного мозга на 30% без изменения уровня калия и холинэстеразной активности (Inoue, 1960a). Наступлению судорог типа манежных движений у мышей предшествовало уменьшение содержания БОГАМК

в головном мозге (Kodama, 1957). Исследование влияния БОГАМК на обмен веществ в мозге кроликов после судорог, вызванных коразолом, обнаружило ее действие на ряд показателей обмена веществ, который зависел от дозы введения и проявлялся по-разному на стадиях развития судорог (Hirosi, 1959).

γ-Аминобутирилхолин ($NH_2—(CH_2)_3COO—CH_2—CH_2—N^+(CH_3)_3$. Впервые Куриаки (Kuriaki et al., 1958; Asano et al., 1960) представил данные о наличии в мозге ГАМК-холина. Сайи (Saji, 1958) обнаружил это соединение в свежей ткани мозга собаки, а Кевитц (Kewitz, 1959, 1962) выделил в кристаллическом виде 29 мг ГАМК-холина из 16 кг ткани мозга свиньи и показал его идентичность со стандартным препаратом посредством сравнения инфракрасных спектров. По его данным, содержание ГАМК-холина в мозге крысы в 6 раз превышает уровень ацетилхолина. Использование ГАМК-C^{14} подтвердило наличие синтеза ГАМК-холина из ГАМК и холина в ткани мозга (Jinnai, 1965).

Исследование прохождения ГАМК-холина через ГЭБ посредством введения в организм мышей радиоактивных препаратов ГАМК и ГАМК-холина (0.5 мккюри, в/бр) показало, что включение радиоактивной метки ГАМК-холина в мозг было довольно небольшим по сравнению с таковым в другие органы, но в 10 раз превышало включение ГАМК. Гидролиз ГАМК-холина, полученного из экстрактов мозга собаки и свиньи, под действием холинэстеразы плазмы крови человека, печени и плазмы крови мыши угнетался in vitro физостигмином (10^{-5} моль). Холинэстераза эритроцитов быка, мозга мышц и плазмы крови кошки, а также моно- и диаминоксидазы из почек свиньи не гидролизовали ГАМК-холин (Tabachnick, 1960).

γ-Бутиробетаин ($HO—OC—(CH_2)_3—N^+(CH_2)_3$) **и карнитин** ($HOOC—CH_2CH_2OHCH_2N^+(CH_3)_3$). В настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие, что ГАМК является предшественником γ-бутиробетаина и карнитина. В качестве гипотезы предложена следующая последовательность реакций для биосинтеза карнитина (Guggenheim, 1951; Fraenkel a. Friedman, 1957):

$$\text{ГАМК} \xrightarrow{(+CH_3)_3} \gamma\text{-бутиробетаин} \xrightarrow{-2H} \text{кротонбетаин} \xrightarrow{+H_2O} \text{карнитин.}$$

Инъекция крысам ГАМК-C^{14} или БОГАМК-C^{14} вместе с карнитином в качестве носителя не обнаружила значительного превращения этих аминокислот в карнитин мочи. Возможно, что отсутствие такого превращения в значительной степени обусловливается очень медленным обменом карнитина (Pisano et al., 1960). γ-Бутиробетаин был найден в организме змей (Keil et al., 1927), угрей и сомов (Hoppe-Seyler a. Schmidt, 1927). Согласно данным Хосейна (Hosein a. McLennan, 1959), в водных экстрактах мозга животных, убитых в судорожном состоянии, найдены небольшие количества (около 40 мкг) γ-бутиробетаина, кротонбетаина и карнитина, которые были идентифицированы по данным двумерной хроматографии на бумаге, по точке плавления и явлению осаждения их солью Рейнеке в кислой среде. Эти вещества не были обнаружены в экстрактах мозга нормальных животных или же взятых для анализа до возникновения у них судорог от введения нейростимуляторов. Последующие исследования (Hosein et al., 1962a, 1962b; Hosein, 1963) подтвердили наличие в мозге γ-бутиробетаина в комплексе с коэнзимом А. Появление весьма малых количеств Ко-А-эфиров, производных бетаина, из «связанной» фракции ацетилхолина в «свободном» виде происходило лишь после судорог, вызванных электрошоком или введением фармакологических веществ.

Гомопантотеновая кислота (HOOC—$(CH_2)_3$NHCOCHOHCH$(CH_3)_2$—CH_2OH). Французские исследователи (Boulanger a. Biserte, 1951) указали на взаимоотношения ГАМК и β-аланина и на ее связь с пантотеновой кислотой. Однако введение массивных доз ГАМК не обнаружило выделения с мочой β-аланина. По всей вероятности, путь превращения ГАМК через α- или β-оксиформу при окислении углеродной формы в β-аланин не является основным путем обмена ГАМК в организме (Minami, 1960). Полагают, что ГАМК участвует в образовании гомопантотеновой кислоты, которая может заменить пантотеновую кислоту в коэнзиме А. В моче крыс, выращенных в стерильных условиях, после внутрибрюшинного введения им ГАМК-C^{14} была обнаружена связанная ее форма — ГАМК-пантоил. Радиоактивная метка на 7—10% переходила в мочу и на 58% выделялась с CO_2. Однако наличие ГАМК-пантоила в ткани мозга животных в настоящее время еще с достаточной уверенностью не установлено.

Инъекция ГАМК-пантоила крысам с недостатком в пище пантотеновой кислоты и симптомами витаминной недостаточности не оказывала эффекта, свидетельствуя об отсутствии возможного ее замещения (Pisano et al., 1960). Действие ГАМК-пантоила не связано с эффектом свободной ГАМК, так как ГАМК-пантоил выделялся с мочой в основном без изменения и лишь около 5% его оставалось в организме.

γ-Оксимасляная кислота (HOOC—CH_2—CH_2—CH_2OH). Препарат натриевой соли ГОМК был синтезирован впервые в лаборатории Лаборита (Laborit et al., 1960). В СССР ГОМК была получена в лаборатории Закусова в 1961 г. (Арендарук и др., 1963). Наличие в экстрактах головного мозга крысы и человека ГОМК, образующейся в результате взаимодействия ЯПА с НАД-Н, было установлено в 1963 г. (Bessman a. Fishbein, 1963). В последующей работе (Fishbein a. Bessman, 1964) было сообщено, что в ткани головного мозга крысы имеется не только ГОМК, но и ее лактон — ГБЛ в общей концентрации 1 ммоль, и показано, что восстановление ЯПА гомогенатами головного мозга происходит при помощи фермента, идентичного с лактикодегидрогеназой, 4 изофермента которой, обладающие одинаковым восстанавливающим действием в отношении ЯПА, были выделены из головного мозга крысы. Применение метода газовой хроматографии с чувствительностью выявления ГОМК или ГБЛ до 10^{-6} моля показало их отсутствие в экстрактах мозга крыс, кролика, кошки и собаки (Giarman a. Roth, 1964). Эти отрицательные результаты были подтверждены Зелинской (Zielinska, 1965).

Слабая активность экстракта мозга в осуществлении реакции восстановления ЯПА в ГОМК (Nirenberg a. Jacoby, 1960), низкая константа равновесия для восстановления ЯПА ($3.85 \cdot 10^{-6}$ моля) и, наконец, значительная скорость реакции окисления ЯПА до янтарной кислоты in vivo и in vitro указывают на малую вероятность превращения ЯПА в ГОМК и ГБЛ в мозге. Однако впоследствии ГОМК была найдена в мозге кошек и крыс в концентрации $2-3 \cdot 10^{-6}$ моля (Roth, 1965). Интрацистернальное введение крысам ГАМК-^3H показало возможность превращения in vivo ГАМК в ГОМК (Roth a. Giarman, 1969). В свою очередь была показана возможность превращения в мозге ГОМК в ГАМК, так как введение крысам ГОМК (500 мг/кг, в/бр) через 2 часа вызывало повышение уровня ГАМК (Della et al., 1965, 1966). Инкубирование ГОМК-C^{14} гомогенатом мозга крысы также выявило значительное увеличение концентрации ГАМК (Mitoma a. Neubauer, 1968). Однако при введении крысам 1-C^{14} или ГОМК-4-C^{14} в моче не обнаруживали «меченой» янтарной кислоты и две трети метки выделялись в течение 6 час. в виде CO_2 (Welkenstein et al., 1964). По-видимому, ГОМК рас-

щепляется не в цикле Кребса, как ГАМК, а путем β-окисления с образованием уксусной кислоты и гликолевого альдегида.

γ-Аминобутирилгистидин (гомокарнозин)

$$NH_2(CH_2)_3CONH\,(COOH)CH_2—C\overset{HN\quad N}{=\!=\!=}CH$$

В 1961 г. появилось сообщение о выделении из мозга крупного рогатого скота пептида в количестве 0.6—1.0 мг%, состоящего из ГАМК. Методы ионообменной и бумажной хроматографии, электрофореза на бумаге и сравнение скоростей химического и ферментативного (карнозиназа) гидролиза показали, что выделенный пептид состоит из ГАМК и L-гистидина и представляет собой γ-аминобутирилгистидин (гомокарнозин) (Pisano et al., 1961). Высокая концентрация этого дипептида была установлена в белом веществе мозга людей (Abraham et al., 1962). Наличие гомокарнозина было также показано в ткани мозга лягушки, собаки, кошки, свиньи, быка и человека. Наибольший его уровень был обнаружен в мозге лягушки (Anastasi a. Erspamer, 1964). Затем гомокарнозин был изолирован из мозга млекопитающих японскими исследователями. Наибольшее его количество было выявлено в таламусе, гипоталамусе и мозжечке человека, но четких различий по его содержанию в сером и белом веществе установлено не было. Имеющиеся сведения указывают на наличие гомокарнозина в ткани мозга ряда млекопитающих (кролик, крыса, морская свинка, кошка, собака) и отсутствие значительных количеств этого дипептида в мозге рыб (скумбрия, карась) (Kanazawa et al., 1965; Shimizu et al., 1966; Kanazawa a. Sano, 1967). В других тканях (сердце, кишечник, почки, селезенка, мышцы) крысы, морской свинки и кролика гомокарнозин не был обнаружен, за исключением печени кролика, которая содержала 0.4—0.7 мкмоля/100 г. Региональное распределение гомокарнозина в отделах головного мозга человека сходно с распределением его предшественника — ГАМК. Наивысшая концентрация гомокарнозина была отмечена в таламусе и гипоталамусе, а наименьшая — в мозолистом теле. Сравнение содержания гомокарнозина в сером и белом веществе не показало различий, которые были отмечены для ГАМК (Kanazawa a. Sano, 1967). Синтез гомокарнозина из ГАМК и гистидина в ткани мозга мышей и крыс был установлен посредством радиоактивной методики (Jinnai a. Mori, 1967). У эмбрионов кур введение ГАМК обусловливало угнетение образования гомокарнозина (Tsunoo et al., 1967).

β-Фенил-γ-аминомасляная кислота $HOOC—CH_2—CH(C_6H_5)—CH_2—NH_2$

БФГАМК является препаратом, синтезированным по принципу подражания естественным метаболитам мозга. Выбор этого соединения для фармакологического исследования был обоснован тем, что введенный фенильный радикал усиливает растворимость в липоидах и тем самым способствует проникновению в мозг. БФГАМК не влияла на содержание ГАМК в мозге и почти не связывалась с тканью мозга, печени и почек, быстро исчезая из крови. Наибольшая ее концентрация обнаруживалась в печени, почках и моче (Маслова и Хаунина, 1965).

В последние годы в головном мозге различных животных выявили наличие ряда новых производных ГАМК. Из мозга обезьяны был выделен пептид из 30 аминокислот, среди которых 3 аминокислотных остатка принадлежали ГАМК (Sarma et al., 1961), а из мозга быка — гомоан-

серин (γ-аминобутирил-L-метилгистидин; Nakajima et al., 1967). В ткани мозга здоровых кроликов было обнаружено незначительное количество γ-амино-α-оксимасляной кислоты, концентрация которой повышалась после введения ГАМК в сонную артерию животных (Mukai, 1962). Изучение обмена α-аминомасляной кислоты показало, что прямое ее декарбоксилирование в мозге в присутствии лишь ПЛФ было незначительным. Добавление α-оксоглутаровой кислоты, с которой осуществляется трансаминирование α-аминомасляной кислоты, увеличивало количество образующейся CO_2 в 1.23 раза (Ropp de, 1967). Из головного мозга костистых рыб, амфибий, головастиков и пресмыкающихся был изолирован дипептид, состоящий из ГАМК и гистидиновых остатков. Это имидазольное соединение, названное нейрозином, имеет структуру циклопептида или дикетопиперазиновую кольцевую структуру. Его концентрация в мозге рыб и амфибий равнялась 10—100 мг%. В мышцах, сердце и печени нейрозин не был обнаружен. В головном мозге круглоротых и поперечноротых рыб, а также птиц и млекопитающих наличие нейрозина не было установлено (Baslow, 1964, 1965).

ГЛАВА ТРЕТЬЯ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГАМК И ФЕРМЕНТОВ ЕЕ ОБМЕНА В Ц. Н. С.

СОДЕРЖАНИЕ ГАМК И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ЕЕ ОБМЕНА В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

В наибольшем количестве ГАМК находится в ц. н. с. позвоночных животных, тогда как в спинном мозге и периферических нервах ее содержание значительно меньше. Исследование экстрактов ткани мозга сома, лягушки, черепахи, курицы и крысы показало, что концентрация ГАМК в мозге этих позвоночных была примерно сходной (Aoyama, 1958, 1959; Okumura et al., 1959a). Согласно данным Цукада (Tsukada et al., 1964), содержание ГАМК в ткани мозга млекопитающих (собаки, морской свинки, крысы) приблизительно одинаково, но у птиц оно выше, чем у млекопитающих, рептилий и амфибий. Значительное количество ГАМК было найдено также в ткани мозга хрящевых рыб. Уровень ГАМК в нервной системе моллюсков по сравнению с другими представителями животного мира весьма невелик (табл. 3).

Мексиканские исследователи (Ortega a. Massieu, 1963) нашли различия в концентрации ГАМК в ткани мозга различных видов летучих мышей, которые не могли быть обусловлены лишь типом питания. Изучение системы ГАМК головного мозга трех видов грызунов: альбиноса домовой мыши (*Mus musculus* L.), желтогорлой мыши (*Apodemus flavicollis* Melch), обыкновенной полевки (*Microtus arvalis* Pall.) также выявило различие ее показателей у животных с разной эколого-физиологической характеристикой (Сытинский и др., 1970). Показатели уровня ГАМК в нервной системе трех видов змей, обитающих в Северном Вьетнаме (Нгуен Тхи Тхин и Сытинский, 1964), свидетельствовали о тенденции к некоторому видовому их отличию.

Активность ГДК обнаруживали только в ц. н. с. (Roberts a. Frankel, 1950, 1951a, 1951b), которая у разных видов животных заметно отличается. Наибольшая активность фермента найдена у мышей, наименьшая — у обезьян. Если активность ГДК мозга обезьян принять за 100, то активность фермента у кроликов будет равна 187, у крысы — 251 и у мыши — 370. При исследовании одинаковых площадей мозга кролика и обезьяны наибольшая активность ГДК была обнаружена у кролика (Lowe et al., 1958). Резкого различия в активности ГДК головного мозга у пяти различных штаммов мышей выявлено не было (Pyor et al., 1966). Измерение активности фермента, присущей ткани мозга грызунов, можно представить в следующем нисходящем порядке: летучая мышь→белая мышь→крыса→золотистый хомяк→морская свинка→кролик. Низкая ферментативная активность ГДК обнаружена в ткани мозга

Таблица 3

Содержание ГАМК в нервной системе различных представителей животного мира

Объект исследования	ГАМК, мг%	Источник
Летучая мышь	35.1	Сытинский и Авенирова, 1967
Белая мышь	28.4	То же
Золотистый хомячок	23.2	» »
Хомяк	23.0	Wood et al., 1967
Садовая соня	19.1	Mandel et al., 1966
Белая крыса	16.0	Шатунова и Сытинский, 1962
Суслик	39.2	Cupic et al., 1965
Морская свинка	17.8	Сытинский и Авенирова, 1967
Кролик	22.3	То же
Кошка	15.4	Маслова, 1964
Собака	22.0	Dravid a. Himwich, 1964
Обезьяна	16.3	Сытинский и Авенирова, 1967
Бык	16.7	То же
Курица	28.0	Okumura et al., 1959a
Голубь	45.3	Pandolfo et al., 1964
Лягушка	33.7	Нгуен Тхи Тхин и Сытинский, 1964
Жаба	29.2	Tsukada et al., 1964
Черепаха	19.0	То же
Кайман	20.5	Herbert et al., 1966
Змея	24.2	Нгуен Тхи Тхин и Сытинский, 1964
Сом	18.8	Okumura et al., 1959a
Судак	14.8	Цхвитария, 1967
Осетр	15.1	То же
Осьминог	10.0	Cory, a. Rose, 1969
Каракатица	1.0	Tsukada et al., 1964
Омар	1.0	Kravitz et al., 1962a
Краб	1.0	То же
Пчела	106.0	Carta et al., 1961
Муха цеце	3.3	Balogun et al., 1969
Таракан	25.0	Ray, 1964

обезьяны и крупного рогатого скота. Уменьшение активности ГАМК-Т в ткани мозга различных видов животных показано в следующем нисходящем порядке: мышь→крыса→морская свинка→кошка→собака→кролик→крупный рогатый скот. Наличие параллелизма между активностью ферментов обмена ГАМК и ее концентрацией в ткани мозга ряда животных позволяет высказать предположение, что в ткани мозга мелких животных уровень ГАМК выше и активность ферментов ее обмена больше. Если принять во внимание вес мозга, то для ряда грызунов (белых мышей, крыс, кроликов) можно установить линейную зависимость снижения показателей активности ГДК и уровня ГАМК от весовой единицы ткани мозга. По всей вероятности, такое снижение активности ГДК на 1 г ткани мозга с увеличением массы головного мозга объясняется возрастанием количества глиальных клеток, не обладающих активностью этого фермента.

ТОПОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ ГАМК В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ Ц. Н. С.

Данные по распределению ГАМК в ц. н. с. свидетельствуют о значительном разнообразии ее уровня в разных отделах головного мозга. Очень высокая концентрация ГАМК была обнаружена в сером веществе боль-

ших полушарий мозга, хвостатом теле и ядрах ретикулярной формации. Значительное количество ГАМК было выявлено в гипоталамусе и особенно в бледном шаре (Nishioka, 1960). Наибольшее содержание «фактора I», соответствующего количеству ГАМК, было обнаружено в сером веществе экстрапирамидальных центров, а также в различных площадях ретикулярной формации (Florey a. Florey, 1958). В мозге собаки высокое содержание ГАМК показано в гипоталамусе и червячке мозжечка (Fukai, 1959). Сходные данные получены для уровня ГАМК в разных районах мозга кошки: наивысшее содержание — в гипоталамусе, высокий уровень — в лобной доле коры, гиппокампе и зрительных буграх (Kržalić et al., 1962). В зрительных буграх кролика содержание ГАМК было в два раза выше, чем в больших полушариях или в продолговатом мозге (Погорелова, 1966). Топографическое распределение ГАМК в разных отделах мозга крысы подтвердило ее присутствие в сером веществе: наибольшее содержание ГАМК было обнаружено в сосцевидных телах и верхних буграх четверохолмия и наименьшее — в спинном мозге и белом веществе коры (Чжан Кэпан и Чэнь Сю-фан, 1963). Определение уровня ГАМК в различных отделах спинного мозга кошки показало ее локализацию лишь в сером веществе задних и передних отделов спинного мозга (Graham et al., 1967). В ткани верхнего шейного симпатического ганглия крысы не было выявлено ни содержания ГАМК, ни активности ГДК (Nagata et al., 1966).

Изучение распределения ГАМК в мозге обезьяны установило наибольшее ее количество в гипоталамусе и в височной доле коры (Singh a. Malhotra, 1962). Самое высокое содержание ГАМК в мозге обезьяны было найдено в черной субстанции, бледном шаре и гипоталамусе; высокий уровень ее был показан также в зубчатом ядре мозжечка (Fahn a. Côté, 1968). Исследование распределения ГАМК по слоям коры мозга показало, что в двигательной и зрительной зонах коры мозга обезьян содержание ГАМК уменьшается от верхних слоев к нижним. При этом в двигательной зоне коры снижение уровня ГАМК происходило постепенно, тогда как в зрительной зоне с 1-го до 4-го слоя снижения не наблюдалось, но в 6-м слое уровень ГАМК резко падал (на 30% по отношению к первым слоям). Более низкое содержание ГАМК в верхних слоях двигательной зоны коры по сравнению со зрительной, по всей вероятности, объясняется наличием радиальных пучков миелинизированных волокон, отсутствующих в зрительной зоне. Наименьшее содержание ГАМК (одинаково низкое в обеих исследованных зонах) отмечено в белом веществе. В мозжечке крыс и обезьян наибольшее количество ГАМК обнаружено в молекулярном слое, несколько меньшее — в зернистом слое и наименьшее — в белом веществе. Существенной разницы в содержании ее в мозжечке у обезьян и крыс не обнаружено. По мнению авторов (Hirsch a. Robins, 1962), синапсы мозжечка не богаче по содержанию ГАМК, чем тела клеток. Утлей (Utley, 1963) полагает, что ГАМК равномерно распределена между нейронами и глиальными клетками среднего коленчатого тела кошки. Значительное содержание ГАМК в белом веществе мозга, обнаруженное латино-американскими исследователями (Guglielmone de a. Gomez, 1966), возможно, объясняется ее миграцией из нейронов вдоль по аксону.

Способность ГАМК к диффузии из мозга выражена весьма слабо. Людевиг (Ludewig, 1953) не смог обнаружить даже следов ГАМК в СМЖ здоровых людей и пациентов с различными неврологическими нарушениями. Применение автоматического анализатора для количественного определения аминокислот также не выявило наличия ГАМК в СМЖ (Perry a. Jones, 1961). Однако в последующих работах было установлено постоянное наличие ГАМК в СМЖ (Walker et al., 1954; Kemali et al.,

1957; Neuwirt et al., 1957; Knauff, 1958; Kruse a. Szukalski, 1963). Логофетис (Logothetis, 1958) обнаружил в СМЖ собак и человека количественно определяемые уровни ГАМК 0.6 и 0.4 мкг/мл соответственно. Около 1 мг% ГАМК было выявлено также в сыворотке крови здоровых людей (Guacci et al., 1963). Однако появление ГАМК в СМЖ в основном обусловлено развитием заболевания (радикулит, эпилепсия) (Kruze a. Szukalski, 1963) или возникновением опухолей в головном мозге (Кривопуск, 1965а, 1965б). По всей вероятности, распределение ГАМК в различных отделах головного мозга связано с ее ролью в функциональной деятельности ц. н. с. и возникло в процессе эволюционного развития организма.

Исследование активности ГДК показало ее специфическую локализацию в ц. н. с.: области промежуточного и среднего мозга обладали наибольшей ферментативной активностью, а спинной мозг — наименьшей. В спинномозговых нервах и спинных ганглиях активность ГДК не выявлялась. В сером веществе мозга крыс ее активность была в 4—5 раз выше, чем в белом веществе, а в спинной части варолиевого моста и продолговатого мозга активность ГДК в три раза превышала активность, выявленную в брюшной части (Kitamura, 1960). Наибольшая активность ГДК установлена также в долях коры, в гиппокампе и гипоталамусе (Nana et al., 1965). В отдельных областях мозга крысы (мозжечок, таламус, средний мозг и т. д.) активность ГДК была прямо пропорциональна содержанию ГАМК (Чжан Кэпан, Чэнь Сю-фан, 1963). Наивысшая активность ГДК и соответственно высокий уровень ГАМК были также показаны в клетках Пуркинье мозжечка кроликов (Kuriyama et al., 1966а).

Значительное различие в величинах активности ГДК (примерно в 5 раз) было обнаружено в разных районах серого вещества мозга обезьян. Наивысшая активность фермента была выявлена в бледном шаре обезьян, затем (в убывающем порядке) — в гипоталамусе, хвостатом теле, ядрах спинного мозга. Низкий уровень активности ГДК имело белое вещество обезьян; спинномозговые корешки и дорсальные ганглии не обладали сколько-нибудь заметной активностью ГДК. В сером веществе спинного мозга было отмечено заметное снижение уровня фермента в дорсально-вентральном направлении (Albers a. Brady, 1959). Гистохимический анализ коры мозжечка обезьян обнаружил, что активность ГДК в гранулярном слое была на 20% выше, чем в молекулярном, а в белом веществе практически отсутствовала (Lowe et al., 1958).

Изучение реакции переаминирования ГАМК с α-кетоглутаровой кислотой показало, что этот процесс протекает не только в мозге, но в в тканях сердца, селезенки, почек и печени, свидетельствуя об его универсальном значении. Однако наибольшая активность ГАМК-Т была обнаружена в ткани головного мозга, где она в 10 раз превышала активность фермента в ткани спинного мозга (Caciорро et al., 1959; Pandolfo a. Macaione, 1961; Pandolfo et al., 1962). Высокая активность ГАМК-Т была выявлена в гипоталамусе, мозжечке и ядрах ретикулярной формации головного мозга обезьян. В белом веществе и периферической нервной системе активность фермента была весьма невысокой (Salvador a. Albers, 1959; Сытинский и Авенирова, 1967). У мышей, кроликов и курицы наивысшая активность ГАМК-Т проявлялась в мозжечке, а минимальная — в коре больших полушарий. У собаки высокая активность фермента также была обнаружена в мозжечке и еще в гипофизе и значительно меньшая — в коре (Kondo, 1958). Определение активности ГАМК-Т в тканях проводящих путей и в периферических нервах кролика подтвердило низкую активность фермента в этих объ-

ектах (Pitts et al., 1965). Ферментативная активность ГАМК-Т в разных долях коры больших полушарий (лобная, височная, теменная и затылочная) кролика, кошки, собаки, коровы и обезьяны была невысокой и не имела резкой разницы по зонам. Наибольшая активность ГАМК-Т была выявлена в разных долях головного мозга обезьяны по сравнению со сходными пробами головного мозга других животных (Сытинский и Авенирова, 1967).

Изучение локализации ГАМК-Т в больших полушариях мозга обезьян показало, что этот фермент распределен совместно с ГДК. Корреляции между количеством ГАМК и активностью ГАМК-Т в различных слоях соматосенсорной области коры и в различных областях мозга крысы не было обнаружено (Чжан Кэпан, Чэнь Сю-фан, 1963). Количественные гистохимические данные по распределению ГАМК-Т в ц. н. с. обезьян показали наибольшую активность фермента в сером веществе мозга, но с заметными различиями даже в структурно сходных участках. В белом веществе мозга и периферической нервной ткани содержание ГАМК-Т было очень низким. Для ц. н. с. был установлен рострально-каудальный градиент с наибольшими величинами активности фермента в стволе мозга и спинном мозге. Только некоторые структуры — красное ядро и черная субстанция — не подчинялись этой закономерности: содержание фермента в этих отделах было значительно ниже (Salvador a. Albers, 1959). Исследование активности ГАМК-Т в слоях мозга мышей, кролика и обезьяны показало, что наивысшая активность присуща молекулярному слою, более низкая — гранулярному слою и наименьшая — подкорковому белому веществу.

СИСТЕМА ГАМК В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ Ц. Н. С. И В ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Методом хроматографии на ионообменных смолах в коре головного мозга человека было обнаружено небольшое количество ГАМК (Okumura et al., 1958). Исследование топографического распределения ГАМК в разных отделах головного мозга людей, погибших от острой кровопотери, показало ее наличие в мозолистом теле и продолговатом мозге. Наибольшее количество ГАМК было найдено в бледном шаре и в других подкорковых ядрах мозга человека, причем оно значительно превышало ее уровень в гипоталамусе (Awapara et al., 1950; Fukai, 1959; Nishioka, 1960; Okumura et al., 1960; Сытинский и др., 1965). Количество ГАМК в сером веществе было в 2—3 раза выше, чем в белом веществе ткани мозга человека. В разных долях коры больших полушарий (лобной, височной, теменной и затылочной) уровень ГАМК был примерно одинаков, однако ее содержание в двигательной зоне коры головного мозга человека было на 20% выше, чем в чувствительной и зрительных зонах (Сытинский и др., 1965, 1968а; Сытинский и Авенирова, 1967).

В экстрактах и гомогенатах из различных отделов головного мозга людей активность ГДК была невелика и колебалась в пределах 0.1—1.5 мкмоля на 1 мкмоль азота в час (Langemann a. Ackermann, 1961). На общем фоне небольшой активности ГДК, свойственной мозговой ткани человека, ее наивысшая активность была обнаружена в областях экстрапирамидальной моторной системы: бледном шаре, зубчатом ядре, черном веществе, головке хвостатого ядра, пре- и постцентральных извилинах. Разные доли коры головного мозга имели среднюю активность фермента, а белое вещество и варолиев мост характеризовались низкой активностью (Müller a. Langemann, 1962; Wollemann a. Dévényl, 1963).

Активность ГАМК-Т была выявлена в лобной доле мозга (Jinnai a. Mori, 1960) и в кусочках нормальной ткани мозга людей, прилегающей к опухоли (Waksman a. Faienza, 1960). Определение ферментативной активности ГАМК-Т в 24 районах мозга человека показало, что наибольшая ее активность присуща базальным ганглиям, гипоталамусу и серому веществу коры и мозжечка (Sheridan et al., 1967). Низкая активность этого фермента была обнаружена в мозолистом теле и белом веществе разных долей коры больших полушарий (Sytinsky, 1968, 1969а).

Определение содержания ГАМК в таламусе и хвостатом ядре головного мозга людей, страдавших атеросклерозом мозговых сосудов, показало, что, несмотря на наличие патологического процесса, затрагивающего мозговую ткань, содержание ГАМК в этих отделах головного мозга было в 2—3 раза больше, чем в сером веществе коры головного мозга людей, погибших от соматических заболеваний (Сытинский и др., 1965). У 6-месячной девочки, скончавшейся от болезни Верднига-Гоффманна, содержание ГАМК в ткани мозга было равно 8.0 мг% (Scriver et al., 1966), а в мозге умершего ребенка с неспецифической умственной отсталостью уровень ГАМК был равен 14.6 мг% (Zashmann et al., 1966). В случае гипер-β-аланинемии (33.0 мкмоль/л β-аланина в плазме крови), обнаруженной у 2-месячной девочки, ГАМК выявлялась как в моче (0.081 мкмоль/мг общего азота), так и в плазме (4.4 мкмоля/л). Содержание ГАМК в ткани ее мозга (38.3 мг% ГАМК) превышало концентрацию ГАМК в ткани мозга девочки того же возраста, погибшей от несчастного случая. У шести детей, скончавшихся в возрасте 6 месяцев с синдромами Lowe, уровень ГАМК в ткани мозга был равен 22.0 мг%; одновременно с этим у них было выявлено наличие ГАМК в почках (4.5 мг%), в легких и печени (1.6—2.6 мг%). Появление ГАМК в значительных количествах вне мозга, по-видимому, указывает на избыток ее синтеза в ткани мозга с последующим выходом в результате нарушения функции ГЭБ.

В ткани мозга людей с опухолью было найдено пониженное содержание ГАМК (Yunoue, 1959; Okumura et al., 1960). Уровень ГАМК в различных образцах опухолей головного мозга людей был ниже 15 мкг/г ткани (Wolleman a. Dévényl, 1963). Отсутствие или весьма низкий уровень ГАМК в опухолях мозга человека (Сытинский и др., 1965, 1968; Sytinsky, 1968; 1969а; Билалов, 1968) (от следовых количеств до 2.7 мг% ГАМК в опухолях менингососудистого ряда и от следовых количеств до 6.0 мг% ГАМК в нейроэктодермальных опухолях) могут быть обусловлены тем, что опухоли головного мозга развиваются либо из глии, либо из сосудистых образований, в которых содержание ГАМК весьма невелико (в твердой и мягкой мозговых оболочках не более 2.0 мг% ГАМК). Более высокий уровень ГАМК в опухолях глиального ряда можно объяснить либо природой самой опухоли, либо включением элементов нормальной ткани мозга при прорастании ее опухолью. В соответствии со степенью катаплазии опухолевой ткани содержание ГАМК еще более уменьшалось во всех видах опухолей головного мозга человека. По-видимому, при потере функциональной активности малигнизированной тканью ГАМК утрачивает свое специфическое значение.

Активность ГДК в образцах различных опухолей головного мозга человека была настолько небольшой, что зачастую почти не выявлялась (Wolleman a. Dévényl, 1963; Сытинский и др., 1965, 1968б; Березов, 1966; Промыслов и Андреева, 1966). В опухолях головного мозга человека активность ГДК была примерно в 10 раз ниже, чем в нормальной ткани мозга. Добавление к гомогенату ткани опухоли ПЛФ повышало активность фермента в 5—6 раз. Особенно четко эффект добавления ПЛФ

наблюдался в глиомах, значительно меньше — в менингиомах и полностью отсутствовал в гомогенатах метастатических карцином. Показатели ферментативной активности ГАМК-Т в олигодендроглиоме лобной доли и в ганглионарном метастазе злокачественного новообразования в височной доле были крайне низкими, составляя 0.1—0.2 мкмоль/г·час (Waksman a. Faienza, 1960). В доброкачественных опухолях менингсосудистого ряда активность ГАМК-Т не превышала 0.2—0.4 мкмоль ГК/г·час, а в нейроэктодермальных опухолях составляла в среднем около 2.0 мкмоль ГК/г·час. Наибольшая активность фермента была обнаружена в ткани мультиформной спонгиобластомы (3 мкмоль ГК/г·час) (Sytinsky, 1968, 1969a).

Сопоставление показателей системы ГАМК в опухолевой ткани мозга человека с ее контрольными величинами затруднено рядом факторов, среди которых наиболее важное значение имеет происхождение опухолей мозга из разных клеточных элементов. Имеющиеся данные свидетельствуют, что в новообразованиях мозга человека резко снижается как уровень специфичной для нервной ткани ГАМК, так и активность синтезирующего ее фермента — ГДК.

СИСТЕМА ГАМК В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЖИВОТНЫХ В ХОДЕ ИХ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Изучение активности ГДК и содержания ГАМК в целом мозге мышей, крыс, кроликов и цыплят на различных стадиях их развития показало, что активность ГДК, уровень ГАМК и вес мозга увеличиваются при постнатальном развитии, достигая максимума к 90-му дню. При этом в первые 5 дней после рождения животного скорость повышения содержания ГАМК в мозге была примерно равной скорости увеличения активности ГДК. Однако после 5-го дня в течение 2 последующих недель рост активности ГДК мозга значительно опережал прирост содержания ГАМК (Roberts et al., 1951, 1958a). Изучение ранних стадий развития мозга показало, что скорость образования ГАМК при действии ГДК превышала скорость ее утилизации в течение этого периода. Поддержание постоянной концентрации ГАМК после 60 дней, когда активность ГДК весьма велика, свидетельствовало о том, что система утилизации ГАМК проявляет свою высокую активность в эту стадию развития. Возрастание активности ГДК совпадало с увеличением веса мозга и процесса его дифференциации. Постнатальные морфологические изменения как у мышей, так и у крыс оказались сходными у обоих видов (Baxter et al., 1960a; Roberts, 1960; Sisken et al., 1960). В ряде работ установлено прогрессивное увеличение (почти в два раза) уровня ГАМК по мере роста крыс (Vernadakis a. Woodbury, 1962; Carver et al., 1965; Dravid a. Jilek, 1965; Agrawal et al., 1966: Oja, 1966; Oja a, Piha, 1966; Gomez a. de Guglielmone, 1967). Содержание ГАМК в мозге крысы достигало уровня ее у взрослых животных к 30-дневному возрасту, совпадая по времени с повышением потребления кислорода тканью мозга (Gornicki et al., 1963; Бармина, 1966). Период роста был связан с уменьшением количества воды в ткани мозга, с общим ростом мозга и увеличением объема нервных клеток и нейропиля и количества липидов.

Увеличение содержания ГАМК в мозге шло параллельно с увеличением активности ГДК, достигая максимума на 25-й день (Bayer a. McMurray, 1967). Активность ферментов обмена ГАМК в мозге крысят нарастала с возрастом, но отношение этих ферментов сохранялось постоянным (ГАМК-Т : ГДК = 2.7—3.2) в процессе постнатального развития (Berg van den a. Kempen van, 1964; Berg van den et al., 1965). Активность ГДК к 30-му дню постнатального развития увеличивалась бо-

лее чем в два раза, а к 4-му месяцу — более чем в три раза (Авенирова и др., 1966б).

Ограничение в питании новорожденных крыс в течение 28 дней не вызывало появления различий в уровне ГАМК и в активности ферментов ее обмена в головном мозге по сравнению с данными контрольной группы животных (Rajalakshmi et al., 1967). Содержание ГАМК в коре мозжечка и белом веществе крыс различного возраста с пиридоксиновой недостаточностью увеличивалось в процессе развития животных, однако характеризовалось более низкой величиной, чем у нормальных крыс (Mitolo a. Mastrorilli, 1964). Перевязка сонных артерий у крыс различного возраста приводила к значительному увеличению уровня ГАМК в их мозге (Dravid a. Jilek, 1965).

У новорожденных котят содержание ГАМК составляло 75% ее уровня у взрослых животных. Наиболее резкое нарастание уровня ГАМК в мозге имело место в течение первых двух недель постнатального развития, причем скорость нарастания превышала прирост мозга в сухом весе (Berl, 1964; Mihailović a. Krzalić, 1964). Относительный уровень ГАМК в мозге новорожденных котят был выше, чем в мозге мышей. Кроме того, уровень ГАМК, характерный для половозрелых кошек, достигался более быстро у котят, чем у других видов животных. Эти различия, вероятно, отражают разницу в характеристиках развития нервных элементов у новорожденных кошек, кроликов и крыс (Noback a. Purpura, 1961). Основное развитие мозга кролика заканчивалось за 30 дней. Этот период совпадал с быстрым накоплением ГАМК (Baxter et al., 1960b; Agrawal et al., 1967a). Активность ГДК мозга кроликов к 16-му дню постнатального развития не достигала еще максимума (Swaiman et al., 1963). Степень увеличения активности ферментов обмена ГАМК в мозге кроликов изменялась так, что отношение ГАМК-Т : ГДК вначале снижалось (с 7.1 до 2.5 на 15-й день), а затем повышалось (до 2.9 на 30-й день) (Berg van den et al., 1965).

В мозге собаки со дня рождения до 70-го дня жизни происходило постепенное увеличение уровня ГАМК (Dravid a. Himwich, 1964; Dravid et al., 1965). Исследование уровня ГАМК в мозге собак при разных условиях их выращивания показало, что в мозговой ткани щенков 4-месячного возраста, которые в течение недели находились в затемненных камерах при минимальном контакте, возросло содержание ГАМК в гиппокампо-амигдалярной и таламо-гипоталярной областях, несколько меньшее увеличение было в коре и снизилось в хвостатом ядре (Agrawal et al., 1967b).

Исследование системы ГАМК в зрительной доле мозга цыплят обнаружило возникновение ГАМК на 4—6-й день инкубации. Определение активности ГДК в зрительной доле мозга цыпленка в период его эмбрионального развития и после вылупления выявило увеличение ферментативной активности с развитием зрительных долей; полумаксимальная активность ГДК была отмечена при вылуплении цыпленка и максимальная — между 5-м и 10-м днем жизни (Sisken et al., 1961). В сером веществе спинного мозга цыплят содержание ГАМК достигало уровня, характерного для кур, на 3-й день после вылупления, а в промежуточном и среднем мозге повышение активности продолжалось до 18-го месяца после вылупления (Kitamura, 1960). Активность ГАМК-Т в мозге цыпленка возникала на 4-й день с максимумом активности к 10-му дню, после чего активность фермента уже не изменялась (Yamada, 1959b). В мозге цыплят (12—20 дней) активность ферментов обмена ГАМК с возрастом увеличивалась. Однако для ГДК этот процесс происходил быстрее, и поэтому отношение ГАМК-Т : ГДК постепенно снижалось (с 3.4 до 2.0) (Berg van den et al., 1965).

У взрослого человека уровень ГАМК в ткани мозга был выше, чем в мозге плода (Nishioka, 1960). Изучение свободных аминокислот в ткани мозга 5- и 8-месячных эмбрионов человека подтвердило, что с возрастом количество ГАМК увеличивалось (Fukai, 1959). Уровень ГАМК в разных отделах мозга плода также значительно отличался от ее содержания в таких же отделах зрелого мозга человека (Okumura et al., 1960). В головном мозге судака в первый год постэмбрионального развития наблюдалось сравнительно высокое содержание ГАМК (17.5 мг%), которое снижалось к 2—3-му году жизни (14.2 мг%) и оставалось почти без изменения в последующие сроки. В мозге осетра, наоборот, происходило нарастание уровня ГАМК с возрастом (Цхвитария, 1967).

В процессе развития представителей трех хвостатых амфибий (Triton alpestris, Triton palmatus и Triton cristatus) было обнаружено отсутствие ГАМК в период ранней бластулы и ее возникновение лишь в только что появившейся личинке. Увеличение количества ГАМК наблюдали с момента гаструляции, и ее концентрация становилась все более очевидной в течение нейруляции, и особенно в поздний эмбриональный период (Chen, 1956). Исследование уровня ГАМК и активности ферментов ее обмена в зрелой икре, у головастиков (стадия 25) и в ткани головного мозга взрослой лягушки (R. temporaria) показало, что увеличение содержания ГАМК и выявление активностей ГДК и ГАМК-Т в ходе онтогенетического развития лягушки происходит на стадии четкого формирования нервной системы (Сытинский, 1966).

В незрелой нервной ткани наличие ГАМК не установлено. Период быстрого ее накопления соответствует росту апикальных и базальных дендритов с одновременным увеличением объема нервных клеток и появлением телец Ниссля. Наибольшее увеличение активности ферментов обмена ГАМК в мозге также соответствует периоду созревания активной ядерной массы и проводящих путей ц. н. с. и наивысшему отношению нейрон: нейроглия. Элементы нервной структуры кошки развиваются с различной скоростью. Апикальные дендриты сравнительно хорошо развиты у новорожденного котенка, тогда как базальные дендриты плохо развиты и при рождении (Purpura et al., 1960). Развитие базальной дендритной системы корковых пирамидальных нейронов котенка в основном имеет место после рождения, в то время как апикальный дендритный рост наблюдается как до рождения, так и постнатально. Морфологические исследования развивающегося мозга свидетельствуют, что максимальный рост пирамидальных нейронов и созревание поверхностного и глубокого нейропиля с возникновением сети нервных волокон дендритов происходят в течение первых двух недель постнатального развития и полностью завершаются к концу 3-й постнатальной недели, когда тонкая структура нейронов коры и синапсов у котенка (Voeller et al., 1963) уже не отличается по своей дифференциации от взрослого (Pappas a. Purpura, 1961). Изменения в активности, вызванной ЭЭГ, идут параллельно с морфогенетическими изменениями (Purpura, 1961a). Количество ГАМК в мозге, которое соответствует ее содержанию у взрослых животных, совпадает как с морфологическим созреванием ядер нервных клеток, так и с проявлением вызванной ЭЭГ. Вместе с тем было установлено, что увеличение активности ГДК происходит одновременно с развитием поверхностей площади дендритов. Все это подтверждает, что система ГАМК тесно связана с дендритным и аксональным развитием. После созревания нервной системы с завершением морфологического развития нейронов, когда потенциал роста нервных структур становится менее важным, чем проявление их функции, возникает компартментализация системы ГАМК (Garfinkel, 1966).

Введение глутаминовой кислоты-C^{14} в кору котят показало, что увеличение в радиоактивности ГАМК примерно в 10 раз происходит лишь на 3-й неделе их постнатального развития (Berl, 1965). В первую очередь компартментализация возникает во фракции нервных окончаний с частью глиальных клеток и с основной массой митохондрий, но с содержанием лишь около 10% общего белка. По-видимому, основная цель данной компартментализации заключается в быстром восстановлении нормальных биохимических процессов в нервных окончаниях при изменениях в окружающей среде для поддержания их основной функции, связанной с прохождением импульса.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГАМК И ФЕРМЕНТОВ ЕЕ ОБМЕНА

Исследования, посвященные «связанной» и «свободной» форме «фактора I», показали, что около 34% его обнаруживалось в надосадочной жидкости после центрифугирования гомогенатов мозга в солевой среде, остальные 66% оставались в связанной форме с какими-то структурами клеток (Elliott a. Van Gelder, 1960). При гомогенизации в среде с сахарозой ГАМК почти полностью выходила в надосадочную жидкость, в которой выявлялось до 65% общей ГАМК (Tsukada et al., 1964; Mangan a. Whittaker, 1966). Риал (Ryall, 1962, 1964) считает, что ГАМК примерно одинаково распределена в ядерной, митохондриальной и микросомальной фракциях гомогенатов мозга морской свинки с наибольшим ее содержанием в нервных окончаниях митохондриальной фракции.

Некоторые авторы (Albers, 1960; Kitamura, 1960; Tower, 1960c; McKhann a. Tower, 1961) полагают, что ГДК в основном связана с фракцией частиц, соответствующих митохондриям мозга и, вероятно, присущих дендритам или нервным окончаниям, но не миелину или олигодендроглии. По данным Ловтрупа (Lovtrup, 1961), на митохондриальную фракцию мозга приходится лишь малая доля общей активности ГДК (около 4%). Наибольшая активность фермента была выявлена им в ядерной фракции мозга, осаждающейся при 2000×g; несколько меньшая — в микросомальной фракции и в надосадочной жидкости. Робертс (Roberts, 1962b) основную активность фермента обнаружил в низкоскоростной фракции (800×g). На долю митохондрий пришлось не более 10% общей активности ГДК. Однако в последующих работах (Weinstein et al., 1963; Varon et al., 1964) его лаборатории было показано, что около половины общей активности ГДК выявлялось в митохондриях, из которых фермент легко освобождался при их набухании, и лишь незначительная доля ферментативной активности ГДК обнаруживалась в низкоскоростной фракции. Авторы полагают, что основная масса ГАМК и ГДК находится во фракции нервных окончаний, содержащих митохондрии. Однако они не установили параллелизма во внутриклеточном распределении ГДК и ГАМК. Впоследствии из грубой митохондриальной фракции было выделено 27% активности ГДК от общего гомогената (Susz et al., 1966). Согласно нашим данным (Шатунова, 1964; Shatunova a. Sytinsky, 1964), во фракции надосадочной жидкости можно было обнаружить 44% ГАМК общего количества, уровень которой на единицу белка в этой фракции был наиболее высоким. Однако митохондриальная фракция содержала значительно большее количество ГАМК, чем равный объем надосадочной жидкости. В ней было открыто 2.8 мг% ГАМК в расчете на сырой вес мозга, что составляло около 15% от общего содержания ГАМК в исходном гомогенате. В микросомальной фракции содержание ГАМК было в два раза меньше, чем в митохондриальной при расчете на единицу белка. В промытых ядрах ГАМК прак-

тически отсутствовала. При расчете активности ГДК на единицу белка митохондриальная фракция оказалась наиболее обогащенной и примерно в два раза была выше активности исходного гомогената. Активность фермента, приходящаяся на единицу белка по фракции надосадочной жидкости, была в три раза ниже, чем активность ГДК во фракции митохондрий. В ядрах, изолированных из мозга крупного рогатого скота в гипертоническом растворе сахарозы, активность ГДК не была обнаружена (Shatunova a. Sytinsky, 1964). Исследования Кемпена (Kempen et al., 1965) выявили равномерное распределение по всем фракциям активности ГДК. По данным Балаца (Balazs et al., 1966), ГДК выявлялась в надосадочной жидкости и во фракции нервных окончаний. Это соответствует результатам работы Фронтали (Frontali, 1964), согласно которым максимум активности ГДК показан в надосадочной жидкости. Гоннард (Gonnard a. Rodrigues, 1967) полагает, что ГДК мозга является растворимым цитоплазматическим ферментом, наибольшая активность которого присуща рибосомальной фракции. В работе Аргиза (Argiz et al., 1967) ГДК рассматривается как цитоплазматический компонент нервных окончаний. В различных частях мозга ГДК имела различную внутриклеточную локализацию. В коре мозга активность фермента обнаруживали в митохондриях и в растворимой фракции, а в мозжечке — только в растворимой фракции.

Таблица 4

Распределение компонентов системы ГАМК в подфракциях митохондриальной фракции (в %)

Компонент	Надосадочная жидкость, миелин	Нервные окончания	Митохондрии	Источник
ГАМК	5.0	20.0	7.0	Mangan a. Whittaker, 1966
	15.1	40.0	45.3	Weinstein et al., 1963
ГДК	8.0	64.5	27.4	То же
	3.3	44.8	2.2	Sarganicoff a. De Robertis, 1965
	6.0	77.0	17.0	Fonnum, 1968
ГАМК-Т	3.0	11.0	46.0	Waksman et al., 1968

Исследования с применением градиента плотности (табл. 4) и электронно-микроскопическое изучение фракций подтвердили, что активность ГДК митохондриальной фракции в основном связана с подфракцией нервных окончаний (Weinstein et al., 1963; Salganicoff a. De Robertis, 1963, 1965; De Robertis, 1964; Fonnum, 1968). В подфракциях митохондриальной фракции большая часть ГДК найдена в тех нервных окончаниях, где отсутствует система ацетилхолина. Фракция нехолинергических нервных окончаний обладала относительной удельной активностью фермента почти в два раза большей, чем фракция холинергических нервных окончаний и примерно в четыре раза большей, чем фракция очищенных митохондрий. По всей вероятности, ГДК сконцентрирована в нервных окончаниях и ее фиксация синаптическими везикулами в значительной степени зависит от ионов кальция. Исследование Фонума (Fonnum, 1968) по морфологии субклеточных фракций, полученных в градиенте плотности, подтвердило, что ГДК является растворимым ферментом синаптосомальной цитоплазмы нервных окончаний, где он связывается ионами кальция. Изучение связи системы ГАМК с синаптическими везикулами и мембранами посредством изолирования субклеточных фракций ткани мозга со сравнительно высокой степенью чи-

стоты и без изменения свойств разных компонентов мембраны также подтвердило нахождение ГАМК и ГДК во фракции синаптических везикул мозга мыши (Kuriyama et al., 1968).

Относительно субклеточного распределения ГАМК-Т особых разногласий не имеется, и мнение всех исследователей согласуется с тем, что этот фермент является митохондриальным компонентом (Salganicoff a. De Robertis, 1963, 1965; Kempen van et al., 1965; Сытинский, 1966; Balazs et al., 1966; Agriz et al., 1967; Kuriyama et al., 1968; Waksman et al., 1968).

Наибольшая активность ГАМК-Т установлена в митохондриях мозговой ткани, которая в десять раз выше активности фермента в гомогенате мозга и в шесть раз больше активности ГАМК-Т в микросомальной фракции. В надосадочной жидкости, в которой было установлено примерно 12% белков, активность ГАМК-Т не обнаруживалась (Сытинский, 1966). Выявление наличия изоферментов ГАМК-Т (Waksman a. Bloch, 1968) не противоречит ее митохондриальной локализации, но ставит вопрос о более детальном изучении субклеточного распределения в ткани мозга обнаруженных изоферментов.

ГАМК и ГДК имеют весьма лабильные связи с различными структурами клетки, изменение которых в процессе выделения фракций оказывает сильное влияние на получаемые результаты. Большое значение имеет присутствие комплексообразователей (Шатунова, 1964), детергентов (Kempen et al., 1965) и ионов металлов (Salganicoff a. De Robertis, 1963, 1965). Возможно, что тщательная промывка митохондрий приводит к потере активности ГДК. Малая активность ГДК в изолированных митохондриях может быть также объяснена их разбуханием в процессе выделения этой фракции. При изменении ионной силы раствора и сдвиге pH происходит потеря этого фермента из митохондриальной фракции и выход его в надосадочную жидкость (Shatunova a. Sytinsky, 1964). Возможно также, что в свободных митохондриях глиального происхождения отсутствует ГДК в отличие от митохондрий нейрона. Высокое содержание ГДК в ядерной фракции, найденное Ловтрупом (Lovtrup, 1961), по-видимому, обусловлено большой гравитационной силой, примененной для выделения этой фракции. Показано также, что степень связанности ГДК сильно зависит от концентрации ионов кальция в мозге, которые предотвращают растворение фермента. Результаты исследования с осмотическим шоком подтвердили, что ГДК содержится в аксоплазме нервных окончаний и фиксирована ионами кальция на наружной поверхности везикул (Salganicoff a. De Robertis, 1963, 1965). В свою очередь ГАМК, образующаяся в нервных окончаниях, может либо диффундировать в цитоплазму, либо связываться и концентрироваться в синаптических везикулах. Обе эти возможности, по-видимому, могут быть осуществлены одновременно, обеспечивая выход ГАМК в цитоплазму, в результате чего она выявляется в надосадочной жидкости, свидетельствуя о своем распределении во многих фракциях нервной клетки. Наличие ГАМК во фракции микросом можно объяснить примесью легких митохондрий или нервных окончаний, попадающих в эту фракцию. Низкая активность ГДК во фракции надосадочной жидкости, содержащей неосажденные микросомы, также подтверждает, что активность этого фермента в нервной клетке не связана с фракцией микросом. Отсутствие ферментативной активности ГДК и наличие ГАМК в ядрах нервных клеток, выделенных в гипертоническом растворе сахарозы, можно объяснить нарушением ядерной мембраны. Однако гипертонические растворы сахарозы имеют преимущество над изотоническими растворами, способствуя лучшей сохранности ферментативного набора ядер.

«СВОБОДНАЯ» И «СВЯЗАННАЯ» ФОРМЫ ГАМК И РОЛЬ ИОНОВ В ПРОЦЕССЕ ЕЕ АДСОРБЦИИ НЕРВНОЙ ТКАНЬЮ

Ткань мозга резко отличается от других тканей своей способностью адсорбировать ГАМК из окружающей среды. Концентрация ГАМК в срезах мозга может быть в 40 раз выше, чем ее содержание в окружающей среде (Elliott a. Van Gelder, 1958; Elliott, 1961, 1965; Lovell a. Elliott, 1963). Предполагают, что специфическое поглощение ГАМК срезами мозга обусловлено образованием активного ацетата (Hsü Chin-hua a. Chang Sheng-ken, 1958).

ГАМК содержится в ткани мозга в различной форме: «связанной» ковалентно (например, гомокарнозин и ГАМК-холин), «свободной» межклеточно и внутриклеточно и «легко и прочно связанной». Эти формы реально существуют в мозговой ткани, и не возникают вследствие ее механического разрушения. Инкубация суспензий мозга с добавленной ГАМК не вызывала увеличения содержания ГАМК в связанной форме, которое наблюдалось только при инкубации срезов коры головного мозга. Наибольшая величина связывания ГАМК (до 27% в тяжелых и легких митохондриях) достигалась при выделении фракции мембранных образований в растворе Рингера. Максимальное количество связанной ГАМК в ткани мозга крысы, замороженной in situ, равнялось 1.3—1.6 мкмоль/г ткани, что почти соответствовало общему содержанию ГАМК в мозге (1.7 мкмоль/г) (Lovell a. Elliott, 1963; Elliott et al., 1965). Попытки локализовать связанную ГАМК в субклеточных компонентах посредством дифференциального центрифугирования в растворе сахарозы вызывали, однако, ее освобождение их связанной формы. В этом проявляется различие в механизме связывания ГАМК в клетках мозга от сходного связывания ацетилхолина, адреналина, норадреналина и серотонина, которые остаются в значительной степени в связанных формах в процессе разделения субклеточных частиц в среде сахарозы. Добавление в раствор сахарозы 10 ммолей NaCl или 5 ммолей $CaCl_2$ сохраняло ГАМК в связанной форме, однако замещение натрия на калий приводило к освобождению связанной ГАМК почти наполовину.

При инкубации надосадочной жидкости от гомогената мозга крысы в 0.25 моле растворе сахарозы (1 : 2) с белками мозга и ГАМК было обнаружено увеличение аммиака на 22.4% по сравнению с контролем и снижение количества амидных групп белков. На основании этого Гершенович (1965) предположил, что аналогично реакции с первичными аминами ГАМК взаимодействует с амидной группой белка, присоединяясь к нему с освобождением аммиака. Тем самым достигается ее резервирование и временная инактивация в связанном состоянии.

Робертс (Sano a. Roberts, 1963) указывает, что с увеличением температуры связывание ГАМК резко снижается, а данные исследований Эллиотта (Elliott, 1965; Elliott et al., 1965a, 1965b) свидетельствуют, что способность ГАМК выявляться в связанной форме падает, если суспензия приготавливается на холоду, а не при 22 или 38°. Накопление ГАМК в срезах мозга мышей также было значительно ниже при 0, чем при 37° (Blasberg a. Lajtha, 1965). По-видимому, легко связанная фракция ГАМК, которая освобождается при отсутствии ионов натрия или нормальных условиях фракционирования, находится в физико-химической связи с мембраной. Более прочно связанная фракция, которая остается в осадке из суспензии мозговой ткани в растворе сахарозы, представляет собой в основном частицы нервных окончаний. Таким образом, ГАМК связывается по крайней мере двумя различными механизмами. Легко связанная ГАМК в основном присуща митохондриальной фракции, в составе которой находятся и синаптозомы. Необходимое присутствие ионов

натрия для адсорбции ГАМК и последующее ее освобождение при действии ионов калия подтверждает зависимость этой формы связывания ГАМК от мембран нервных клеток, на наружной поверхности которых натрий является доминирующим катионом. Точки связывания ГАМК с натрием, вероятно, являются теми рецепторными участками на мембране, где адсорбированная ГАМК проявляет свои физиологические эффекты. Эта форма связанной ГАМК свободно обменивается с ГАМК, находящейся в растворе. Более прочно связанная ГАМК содержится в частицах нервных окончаний, плохо проницаемых для аминокислот. Обмен этой связанной формы ГАМК со «свободной» радиоактивной ГАМК осуществляется весьма медленно и происходит лишь после периода инкубации при 23°. Проникновение ГАМК в эту фракцию, так же как и ее выход в случае промывания средой без ионов натрия, свидетельствует о нарушении структур, которые в обычных условиях связывают ГАМК в почти необмениваемую форму.

Накопление в нервных клетках ГАМК и β-аланина не вызывало их набухания и происходило без каких-либо значительных сдвигов в концентрации внутриклеточных ионов (Na^+, K^+) и в содержании внутриклеточной воды (Tsukada et al., 1960b, 1962, 1963). Для процесса активного переноса ГАМК в срезы коры мозга имеют значение ионы калия, недостаток которых в среде почти полностью подавлял перенос ГАМК. Однако в среде с высоким содержанием калия накопление ГАМК также тормозилось (Tsukada et al., 1960a, 1961a, 1963). Добавление KCl в глюкозосолевой раствор, где в течение 20 мин. инкубировали срезы головного мозга с ГАМК-1-C^{14}, приводило к ее освобождению из ткани (Machiyama et al., 1967). В свою очередь при инкубации срезов мозга кролика или крысы в среде с ГАМК или БОГАМК наблюдалось выделение ионов калия из срезов в среду (Takata, 1960; Benjamin et al., 1961). В случае удаления ионов кальция или добавления в среду пиридоксаля (1 ммоль) перенос ГАМК в срезы мозга усиливался (Tsukada et al., 1960a, 1960b). Согласно данным Рибовой (Rybova, 1960, 1961), увеличение концентрации натрия повышало содержание ГАМК в срезах коры головного мозга морских свинок при их инкубации, а повышение концентрации ионов калия способствовало приросту уровня ГАМК в окружающей среде.

Существенное значение для активного избирательного связывания ГАМК имеют структура и свойства клеточных мембран мозговой ткани, принимающих активное участие в биохимических процессах, под влиянием которых они изменяют свою проницаемость. После гомогенизации срезов мозга, разрушающей структурную целостность ткани, связывания ГАМК не происходило. В силу этого процесс адсорбции ГАМК весьма чувствителен к осмотическим изменениям, которые нарушают структуру тканей, вызывая их набухание или сморщивание. Гипотонические растворы (0.055 моль сахароза), обусловливая разбухание нервных клеток, нарушали их структуру, в результате чего процесс связывания ГАМК резко снижался и она выходила в окружающую среду. Потеря активности процесса адсорбции ГАМК тканью мозга происходила также в гипертонической среде (0.75 моль NaCl и 0.56 моль сахарозы), но в значительно меньшей степени: лишь около 25% связанной ГАМК выходило в раствор. Воздействие ультразвуком или растворами змеиного яда разной концентрации почти полностью уничтожало способность нервной ткани поглощать ГАМК (Sano a. Roberts, 1963). Действие комплексообразователей (10^{-3}—10^{-2} моля ЭДТА) не очень проявлялось на снижении в срезах коры мозга количества связанной ГАМК (Sklenovsky, 1965). Применение поверхностно-активных веществ (холеинат или дезоксихолеинат натрия, твин-20 и др.) или органических растворителей вызывало исчезновение способности к связыванию ГАМК срезами мозга. Ацетоновые по-

рошки ткани мозга не обладали эффектом адсорбции ГАМК из окружающей среды. Процесс связывания резко уменьшался при отсутствии глюкозы и почти полностью прекращался в отсутствие кислорода. Однако добавление в среду глюкозы (10 ммолей) также снижало содержание ГАМК в срезах головного мозга крыс в аэробных условиях при pH 7.4 и 8.2 (Казахшвили и Гвалия, 1967).

Исследование эффекта соединений, близких по своей структуре к ГАМК, на ее связывание с тканью мозга показало, что наиболее сильными ингибиторами были β-аланин и δ-аминовалериановая кислота (Sano a. Roberts, 1963). Накопление ГАМК в срезах мозга мышей гораздо сильнее тормозилось β-аланином, чем α-аланином или гистидином (Blasberg a. Lajtna, 1965). Глицин и ε-аминокапроновая кислота не имели влияния на процесс связывания ГАМК с нервными клетками. В свою очередь ГАМК оказывала угнетающий эффект на перенос глицина-1-C^{14} в срезах коры головного мозга (Abadom a. Scholefield, 1962). Между ГАМК и β-аланином существует конкурентное торможение в процессе их накопления в нейронах мозга, что подтверждает значение длины цепочки молекулы в 3—5 углеродных атома для осуществления связывания в нервной ткани. Столь же важное значение для процесса адсорбции в ткани мозга имеет наличие как аминной, так и карбоксильной групп, поскольку ни масляная кислота, ни нормальный бутиламин или хлористый аммоний не были эффективными ингибиторами процесса связывания ГАМК в нейроне.

Введение собакам ГАМК (10 мг, в/бр) вызывало кратковременное, но заметное изменение содержания свободной и связанной форм ГАМК в головном мозге (Казарян и Гулян, 1967). Повышение содержания ГАМК при инкубировании срезов головного мозга в среде с глюкозой, глутаминовой и аспарагиновой кислотами объясняется ее переходом в связанную форму (Бунятян и Осипова, 1967). Частичная утилизация ГАМК происходила и при инкубации срезов коры головного мозга крыс в аэробных условиях при pH 7.4, но этот процесс подавлялся при добавлении глюкозы и АТФ.

Изучение влияния фармакологических веществ на адсорбцию ГАМК показало, что аминазин, тормозящий адсорбцию ГАМК, оказывал также отрицательное влияние на дыхание клетки. Строгой закономерности между отрицательным действием веществ на потребление кислорода тканью мозга и их влиянием на процесс связывания ГАМК в нейронах выявить не удалось. Орфенадрин (дисипал) и аминазин в концентрации 2 ммоля вызывали снижение содержания ГАМК в ткани мозга крыс при торможении потребления кислорода на 60 и 90% соответственно. Однако фенобарбитурат (2 ммоля) способствовал адсорбции ГАМК при одновременном торможении потребления кислорода на 34% (Ernsting et al., 1960, 1962). Нембутал, метразол и фенамин, добавленные непосредственно в инкубационную среду в конечной концентрации 1 ммоль, усиливали адсорбцию ГАМК в срезах мозга, а семикарбазид и хлоралгидрат не оказывали влияния (Чиквандзе, 1965, 1966а). При добавлении гидроксиламина (1 ммоль) или семикарбазида (2 ммоля) поглощение ГАМК в срезах морской свинки повышалось (Nakamura a. Nagayama, 1966). Добавление к среде ацетилсалицилата (5 ммоль) усиливало выход ГАМК из срезов головного мозга (Quastel, 1963; Gonda a. Quastel, 1963). Ингибиторы, которые тормозили образование энергии или ее использование, предотвращали также поглощение ГАМК мозговой тканью. Резкое угнетение поглощения ГАМК показано при действии 2,4-динитрофенола (Gonda a. Quastel, 1963; Sano a. Roberts, 1963; Nakamura a. Nagayama, 1966; Lajtha, 1967). Уабаин в концентрациях больших, чем 10 мкмоль, тормозил дыхание срезов головного мозга (Gonda a. Quastel,

1963) и значительно увеличивал освобождение ГАМК в среду, уменьшая ее уровень в срезах мозга (Gonda a. Quastel, 1962; Tsukada et al., 1962; Sklenovsky, 1965; Lajtha, 1967).

Наибольшей способностью связывать ГАМК обладали митохондриальная и микросомальная фракции. Изучение влияния температуры на процесс поглощения ГАМК тканью мозга показало, что с ее увеличением (выше 15°) связывание резко падало. Инкубация митохондрий мозга с ГАМК-C^{14} при 29° вызывала быстрое снижение общего количества ГАМК как в митохондриях, так и в инкубационной среде с появлением аспарагиновой кислоты и $C^{14}O_2$. В микросомальной фракции при температуре 29° также наблюдали выход ГАМК в среду, но при наличии ионов натрия образование $C^{14}O_2$ не происходило (Sano a. Roberts, 1963; Weinstein et al., 1964, 1965, 1967; Varon et al., 1964, 1965a, 1965b, 1967). При инкубации срезов мозга крыс с ГАМК-C^{14} (условия опыта: 1 — 2.5 ч., температура 37°, pH 7.85, в атмосфере O_2) 48.4—73.7% ГАМК не подвергалось обменным превращениям, находясь в связанной форме (Boulanger et al., 1965). При 0—4° на активный перенос ГАМК в ткани мозга ни уабаин, ни 2,4-динитрофенол не оказывали влияния (Varon et al., 1965; Weinstein et al., 1965), но при повышении температуры до 28° активный транспорт ГАМК тормозился этими веществами. По-видимому, мембраны нервных клеток имеют лабильные участки, которые связывают ГАМК в присутствии ионов натрия и переносят ее через мембранный барьер при 0°. По мнению Робертса (Sano a. Roberts, 1963), процесс связывания ГАМК мембранными компонентами клеток нервной ткани не требует энергии и является неферментативным и пассивным. Этот процесс связан с осмотически чувствительными макромолекулярными структурами, среди которых значительную роль играют белки с реактивными SH-группами, так как тиоловые яды снижали связывание ГАМК. Изучение поглощения ГАМК (5 ммоль) срезами из различных отделов головного мозга морской свинки показало, что наивысшее поглощение было в срезах из дорсального отдела диэнцефалической и мезэнцефалической областей, меньшее — в срезах из коры больших полушарий и еще меньшее — в срезах из белого вещества больших полушарий. Структурными элементами, избирательно поглощающими ГАМК, могут быть тела нервных клеток или их дендриты и, возможно, особые глиальные клетки, присутствующие только в сером веществе (Nakamura a. Nagayama, 1966).

Электронно-микроскопическое исследование субклеточных фракций гомогенатов мозга выявило наличие 3 типов частиц, аккумулирующих ГАМК-C^{14}: митохондрии, фракция нервных окончаний и везикулярные микросомы. Установление обмена между связанной и свободной ГАМК в мозге позволило Робертсу (Weinstein et al., 1965; Varon et al., 1965a) высказать положение о «быстром» и «медленном» пулах ГАМК в процессах уравновешивания ее содержания в межклеточном пространстве с концентрацией в связанной форме на внутренней и наружной поверхностях клеточных мембран синаптических нервных окончаний и уровнем свободной ГАМК в цитоплазме клетки. Ионы натрия, обеспечивающие активное связывание ГАМК на поверхностях клеточной мембраны, позволяют эндогенной и наружной ГАМК-C^{14} проходить через мембранный барьер. В одной из последних работ Робертса (Varon et al., 1967) указано, что процесс связывания ГАМК в мозге зависит не только от носителя (ионов натрия) и наличия кислорода и глюкозы, но и от энергии, значение которой ранее им опровергалось. В настоящее время высказано предположение, что нервные окончания с митохондриальными включениями, по всей вероятности, являются метаболически активными частицами, которые обусловливают захват свободной ГАМК. Микросомальные частицы лишь отдают свою эндогенную ГАМК, являясь при температуре

29° резервом ГАМК для метаболической активности митохондрий нервных окончаний, которые составляют 50% общей массы митохондриальной фракции нервных клеток. Антагонистическое взаимодействие ионов K^+ и Na^+ в процессе связывания ГАМК проявляется в том, что первые способствуют выходу ГАМК из связанной формы в инкубационную среду, а вторые являются активатором ее связывания в нервных клетках. Основное место обмена ГАМК, как показывают опыты с ГАМК-C^{14}, являются митохондрии, но точное их происхождение из-за гетерогенности нервных элементов (нейронов, глии, эндотелия) определить весьма трудно (Varon et al., 1965a).

Активный перенос ГАМК в ткани мозга можно объяснить действием ферментативных реакций. В этом случае надо допустить, что ГАМК в прилегающем поверхностном слое мембраны в результате ферментативной реакции может превратиться в производное, обладающее большей растворимостью в липоидных компонентах мембраны, что обеспечивает переход во внутреннюю среду. Активность значительной части ферментов при гомогенизировании ткани не исчезает. Маловероятно, чтобы лишь ферментные системы, ответственные за адсорбцию ГАМК срезами мозга, были при этом инактивированы. Добавление глутаминовой кислоты в среде с ГАМК не увеличивало адсорбции последней даже в том случае, если содержание ГАМК было ниже максимального количества, которое могло быть связано. В настоящее время не имеется данных, свидетельствующих, что в результате ферментативного действия ГАМК исчезает с внутренней стороны мембраны, продолжая поступать из внешней среды по градиенту концентрации.

Физико-химическое объяснение переноса ГАМК против градиента концентрации также основывается на затрате энергии за счет метаболических процессов, которая необходима для разрыва водородных связей молекул ГАМК с водой. Для прохождения ГАМК через липоидную фазу мембраны требуется молекулярный перескок с активационным барьером. Переход ГАМК во внутреннюю среду цитоплазмы клеток мозга также нуждается в преодолении энергетического барьера для образования новых водородных связей ГАМК с водой. При pH среды 7.3—7.4, оптимальной для адсорбции ГАМК срезами мозга, как аминная, так и карбоксильная группа ГАМК несут максимальный заряд, вследствие чего могут возникать электростатические связи с заряженными группами белковых молекул, составляющих мембрану. В этом случае ионы натрия играют, вероятно, роль проводника молекул ГАМК до мембраны, поскольку в их электронной структуре имеются свободные орбиты 3 *s* и 3 *p*, способные к образованию связей. Самое существенное значение имеет целостность структуры мембран, на огромной поверхности которой могут располагаться молекулы ГАМК. Гомогенизирование, ликвидирующее целостность клеточной структуры, уничтожает и активный процесс адсорбции ГАМК. При этом в мембранах исчезают поры между белковыми молекулами, в которых возможно образование водородных связей, способствующих проникновению веществ через мембрану. Фиксированные заряды, обусловливающие электрохимическую активность, также уничтожаются при гомогенизации. Явление адсорбции ГАМК из окружающей среды срезами мозга обусловлено физико-химическими свойствами собственно ГАМК (ее зарядом, пространственным расположением составляющих ее атомов и степенью растворимости в жирах и водной среде). Связывание ГАМК сопровождается возникновением комплексов с белково-липоидными соединениями мембраны. Активный процесс адсорбции ГАМК тканью мозга, протекающий при наличии кислорода и глюкозы, не предполагает его энзиматической природы, а указывает, что метаболическая энергия способствует связыванию ГАМК. Для физико-химической природы адсорбции

ГАМК срезами коры мозга особенно важна поверхностная структура, нарушение которой в процессе гомогенизации или под воздействием детергентов приводит к полному подавлению этого процесса. Вместе с тем необходимость постоянного снабжения кислородом и поддержание определенной температуры (37°) свидетельствует о том, что процесс адсорбирования ГАМК нервной тканью тесно связан с нормальным течением метаболических процессов в мозге. Накопление ГАМК в срезах мозга сопровождалось параллельным повышением обмена P^{32} в цитоплазматических образованиях нервных клеток. Особенно это характерно для P^{32} фосфатидиновой кислоты и фосфатидилхолина, что свидетельствует о важной роли фосфолипидов в активном переносе ГАМК через мембрану нервной клетки (Tsukada et al., 1960a, 1961a, 1962, 1963). Фосфатидпептидная фракция, связанная с активным транспортом аминокислот, составляет 18% мембранных образований. Ионные группы фосфолипидов, вероятно, являются участками связывания ГАМК посредством солевых или водородных связей или за счет сил Ван-дер-Ваальса с компонентами клеточных мембран. Изучение образования комплекса ГАМК-C^{14} с фосфолипидами показало, что 50% всей радиоактивности пришлось на ГАМК, связанную с липидами достаточно прочно по сравнению с фосфолипидно-белковым комплексом мембраны (Proulx, 1966). Ганглиозиды из мозга человека и быка не фиксировали ни ГАМК, ни БОГАМК (Heyningen, 1963).

Способность нервной ткани адсорбировать ГАМК из внешней среды — это активный процесс, находящийся в определенной связи с метаболизмом нервных клеток, активность мембран которых не идентична механизму ГЭБ, препятствующего проникновению ГАМК в мозг.

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

ПРИРОДА «ФАКТОРА I»

Впервые Флори (Florey, 1953) обнаружил в экстрактах головного и спинного мозга млекопитающих фактор, вызывающий торможение рефлекса с рецепторов растяжения у ракообразных, торможение передачи возбуждения с нерва на мышцу клешни и сокращения сердца нейрогенной природы и блокирование спонтанных и вызванных ацетилхолином сокращений кишечника. Тормозное влияние экстракта свежего мозга млекопитающих особенно четко было выявлено на медленно сокращающейся запирательной и открывательной системах клешни рака (Brockman a. Burson, 1957). Этот фактор был назван «фактором I». Действие его проявляется при pH ниже 7, а с повышением pH активность его исчезает (Florey, 1954). Блокирующее действие «фактора I» на эффект ацетилхолина весьма четко проявилось в опытах с тонкой кишкой морской свинки и кролика (Florey, 1953; Florey, 1954). Дальнейшее изучение свойств «фактора I», выполненное на кошках, показало, что моносинаптический сухожильный рефлекс растяжения полностью выключается, в то время как активность полисинаптического сгибательного рефлекса (Florey a. McLennan, 1955b) и сокращений прямой кишки возрастает (Florey, 1956). «Фактор I» вызывает также возбуждение в подъязычных ядрах кошек (Florey a. McLennan, 1955b) и блокирует синаптическую передачу в нижнем брыжеечном и звездчатом ганглиях без выявления подобного эффекта в верхнем шейном ганглии (Florey a. McLennan, 1955a; McLennan, 1957b). Данный фактор несомненно образуется в живом мозге, в экстрактах же печени, селезенки, сердца, мышцы и периферических нервов он не обнаруживается (Florey a. McLennan, 1955b). Сходные наблюдения были сделаны Лишшаком (Lissak a. Endröczi, 1955), обнаружившим тормозное вещество в диализированных экстрактах мозга собаки. Хроматография этого вещества позволила выявить идентичность его с ГАМК и БОГАМК (Lissak et al., 1961). Удалось также изолировать из ткани мозга быка кристаллический препарат, обладающий высокой степенью активности «фактора I» (Bazemore et al., 1956, 1957), который был идентифицирован как ГАМК.

Изучение распределения «фактора I» в ц. н. с. показало, что наибольшее его содержание обнаружено в сером веществе экстрапирамидальных центров, а также в различных площадях ретикулярной формации (Florey a. Florey, 1958). «Фактор I» был найден также в тормозных нейронах и отсутствовал в чувствительных и двигательных волокнах ракообразных (Florey a. Biederman, 1960).

Сравнение физиологических эффектов ГАМК и «фактора I» на целом ряде тест-объектов показало сходство их тормозящих свойств. Флори (Florey, 1961a) установил, что тормозящее влияние «фактора I» можно выразить количественно путем сравнения с тормозящим влиянием опре-

деленных количеств ГАМК. Вместе с тем выяснились и некоторые отличия. Непосредственное воздействие экстракта мозга на спинной мозг кошки вызывало торможение моносинаптической рефлекторной дуги, ответственной за коленный рефлекс. Сходного эффекта ГАМК не давала даже при больших концентрациях (McLennan, 1957a). Различный эффект наблюдался и при действии на прямую кишку ракообразных (McLennan, 1957b). Сокращения подвздошной кишки морской свинки, вызванные серотонином, почти полностью ингибировались ГАМК, но не «фактором I», а сокращения, обусловленные действием γ-бутиробетаина, лишь частично угнетались ГАМК и усиливались воздействием «фактора I» (Florey a. McLennan, 1959). Торможение моносинаптического экстензорного рефлекса, вызванного электрическим раздражением заднего корешка, осуществлял лишь раствор «фактора I». Приложение к нижнему брыжеечному ганглию ГАМК и ее производных вызывало небольшой и кратковременный тормозящий эффект и лишь применение «фактора I» приводило к возникновению блока проведения через этот ганглий (Honour a. McLennan, 1960). При аппликации к поверхности изолированной коры мозга кошки «фактор I» уменьшал длительность и амплитуду волн, спонтанных или вызванных изолированными электрическими возбуждениями. ГАМК же усиливала электрическую активность, увеличивала длительность и амплитуду реакции на изолированные электрические возбуждения и оказывала избирательное подавляющее действие на отрицательную компоненту этой реакции (Crepax a. Infantellina, 1960).

Изучение физиолого-фармакологических свойств тормозного вещества Лишшака, ГАМК и БОГАМК также свидетельствует о разнице в проявлении их действий. Внутривенное введение ГАМК или БОГАМК не влияло на деполяризацию дендритных потенциалов, введение же препарата тормозного вещества не только уменьшало деполяризацию, но и вызывало гиперполяризацию. При аппликации препарата тормозного вещества на двигательную кору порог электрического раздражения, вызывавшего движение передней конечности у кошек, повышался, тогда как ГАМК и БОГАМК такого эффекта не вызывали (Lissak et al., 1961).

Различия между «фактором I» и ГАМК проявляются также в том, что в ткани мозга ГАМК находится главным образом в свободном виде, а «фактор I» — в неактивной, связанной форме (Elliott a. Florey, 1956). Освобождение «фактора I» в активную форму достигается нагреванием, действием слабых кислот, щелочей или гипотонического раствора, но при механическом воздействии (растирании мозговой ткани с песком) связанная форма «фактора I» не освобождается, что обусловливает постоянство отношения этих двух форм «фактора I» в мозге нормальных животных. Гидролиз безбелкового экстракта мозга 6NHCl также не увеличивает содержание ГАМК (Roberts a. Frankel, 1950). Содержание «фактора I» в суспензиях мозга увеличивается в зависимости от времени. Мозговые срезы поглощают добавленную ГАМК из инкубационной среды и переводят ее в связанную форму. При этом отношение концентрации «фактора I» в срезах к его концентрации в среде увеличивается с уменьшением содержания ГАМК в окружающей среде. Общее содержание «фактора I» уменьшалось вследствие развития судорог после введения инсулина или гидразидов, что вызывалось снижением уровня связанной формы этого фактора. В свою очередь увеличение общего содержания «фактора I», обусловленное введением гидроксиламина или развитием гипоксии, связано с приростом свободной фракции «фактора I» (Elliott a. Van Gelder, 1960).

Мак-Леннан (McLennan, 1961, 1963) и Флори (Florey, 1961b) указывают, что выделенный из мозга млекопитающих «фактор I» удовлетворяет целому ряду требований, предъявляемых к гипотетическому тормоз-

ному медиатору в ц. н. с. «Фактор I» находится только в тканях ц. н. с. и его локализация соответствует тормозным нейронам. Действие ацетилхолина на различных физиологических препаратах блокируется «фактором I», который может тормозить синаптическую передачу, где ацетилхолин является переносчиком. «Фактор I» производится в тканях живого мозга (Florey, a. McLennan, 1955a) и инактивируется в нервной ткани (Florey, 1954). Препараты «фактора I» по своему действию аналогичны эффекту раздражения тормозных нейронов рецепторов растяжения, которое снимается пикротоксином (Florey, 1954). Аппликация на спинной мозг вызывает торможение моносинаптического рефлекса, которое полностью предотвращается стрихнином (Florey a. McLennan, 1955). Под влиянием «фактора I» экстензорные мотонейроны спинного мозга проявляют гиперполяризацию с соответствующим уменьшением амплитуды ВПСП и ТПСП (McLennan, 1960, 1961). «Фактор I» обнаруживается только в тормозных нейронах и освобождается в перфузионной жидкости лишь в течение стимуляции тормозных нервов (Florey, 1961b).

Активность «фактора I» является, по-видимому, сложным эффектом действия ряда веществ (Bazemore et al., 1956). Мак-Леннан (McLennan, 1957a, 1957b, 1959, 1960, 1962) полагает, что ГАМК и другие вещества, имеющие с ней структурное сходство, являются возможными составными частями «фактора I», представляющего сложное соединение, и выделяются лишь в процессе его изолирования, вследствие чего не повторяют полностью эффекта «фактора I». Эллиот (Elliott, 1961; Levin et al., 1961) считает, что ГАМК ответственна за активность «фактора I», которая целиком определяется ею при pH 6.5.

ГЛАВА ПЯТАЯ

СИСТЕМА ГАМК В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ Ц. Н. С.

СИСТЕМА ГАМК ПРИ B_6-АВИТАМИНОЗЕ

Установление роли витамина B_6 как кофермента основных ферментных систем нормального обмена ГАМК в ткани мозга привело исследователей к планомерному изучению расстройств деятельности мозга, обусловленных витаминной недостаточностью. Вместе с тем открылась возможность по-новому рассмотреть значительное число нейрохимических работ, посвященных изучению B_6-авитаминоза. Роль системы ГАМК в происхождении эпилептиформных судорожных припадков не может полностью объяснить весь их механизм. Поражение ц. н. с. возникает не только вследствие недостатка витамина B_6 в пище, но и в результате нарушения его утилизации в обмене веществ. Сущностью молекулярного звена в развитии патогенеза является нарушение процесса биосинтеза универсального кофермента пиридоксалевых ферментных систем — ПЛФ. Одним из характерных признаков B_6-авитаминоза является отчетливое нарушение функциональной активности мозга, проявляющееся в изменении эмоционального состояния и поведения животных с последующим возникновением судорог в случае глубокого алиментарного авитаминоза (Sherman, 1954; Poppen et al., 1952; Gantt a. Wintroble, 1945). Нервная система молодых животных проявляет повышенную чувствительность к недостатку витамина B_6. У молодых крысят развивались судороги при отсутствии витамина B_6 в диете кормящих их самок, которые прекращались после введения витамина как в материнскую диету, так и непосредственно крысятам (Daniel et al., 1942; Lepsovsky et al., 1942; Patton et al., 1944; Tower, 1958b; Fabrykant, 1960; McCormick, 1961).

Клинические наблюдения подтвердили выявленную в опытах повышенную чувствительность новорожденных к недостатку пиридоксина по сравнению с детьми старшего возраста. У грудных детей, получавших молоко с низким (около 60 мкг/л) содержанием витамина B_6, возникали эпилептиформные припадки с резким изменением ЭЭГ (Coursin, 1954, 1959; Moloney a. Parmelee, 1954; Tower, 1956; Bessey et al., 1957). Возникновение судорог у детей с недостатком витамина B_6 в искусственном молоке связано со значительным увеличением уровня калия и уменьшением содержания натрия в мышцах, что вызывает повышение возбудимости и нарушение нормальных реципрокных взаимоотношений (Hansen et al., 1954; Hsu Jeng Mein et al., 1958). Внутримышечная инъекция витамина B_6 почти сразу приводила к полной нормализации ЭЭГ с прекращением судорожной активности (Hunt et al., 1954; Coursin, 1960; Marie et al., 1961), что является подтверждением очень быстрого превращения

пиридоксина в ПЛФ и связи коэнзима с апоэнзимом в ферментах ткани мозга. Состояние B_6-гиповитаминоза и связанное с этим изменение физиологической активности мозга может развиваться в результате нарушения процесса обмена пиридоксина в организме посредством чрезвычайно быстрого его превращения до 4-пиридоксиловой кислоты, выделяющейся без утилизации с мочой (Hunt et al., 1954; Hunt, 1957; Scriver, 1960). B_6-авитаминоз и связанные с ним нарушения функциональной активности ц. н. с. зачастую развиваются в результате интоксикации организма после приема ИНГ (Gammon et al., 1953; Cooper; 1962; Hunter, 1952), тиосемикарбазида и семикарбазида (Pfeiffer, 1960; Williams a. Bain, 1961), дезоксипиридоксина (Gellhorm a. Jones, 1949) и циклосерина (Levi-Valenski et al., 1958; Чернух, 1963). Ряд экспериментальных данных свидетельствует о наличии зависимости между нарушением функциональной активности мозга с возникновением судорог при недостаточности витамина B_6 и торможением активности ГДК с последующим снижением уровня ГАМК в ткани мозга. Уменьшение содержания ГАМК вследствие отсутствия в диете пиридоксина происходило еще до возникновения судорог при средней недостаточности витамина B_6 в мозге мышей (Stone et al., 1960; Tews a. Lovell, 1967). В опытах на мышах, получавших пищу, лишенную витамина B_6, еще до появления клинических симптомов авитаминоза, наблюдалось также снижение активности ГДК в мозгу (Tsutsumi, 1958a; Hado, 1959; Hisada et al., 1960). Это соответствует положению, что ГДК имеет меньшее сродство к ПЛФ, чем ГАМК-Т. При исключении из диеты пиридоксина количество апоэнзима оставалось нормальным, но на 50% уменьшилась степень насыщения ГДК коэнзимом. Кормление пиридоксином авитаминозных крыс восстанавливало активность ГДК до нормального уровня, избыток же пиридоксина не давал увеличения в ферментативной активности ГДК мозга (Roberts et al., 1951b). Количество ПЛФ, имеющееся в мозге крысы in vivo значительно меньше, чем оно необходимо для проявления декарбоксилазами ткани мозга своей максимальной активности. Повышение общей декарбоксилазной способности мозга достигалось путем введения животным массивных количеств пиридоксаля, но, полученное таким образом, оно не превышало 22% от увеличения, получаемого добавления ПЛФ in vitro (De Marco, 1957).

Нарушение окислительных процессов в мозге котят-отъемышей при недостаточности витамина B_6 происходило на стадии декарбоксилирования глутаминовой кислоты за счет снижения активности ГДК. Спустя 4—6 недель после рациона без пиридоксина наблюдались падение веса, атаксия и судороги. Исследование биохимических процессов в срезах коры выявило снижение уровня ГАМК и уменьшение поглощения кислорода, которые нормализовались при добавлении ПЛФ к срезам. Добавление лишь ГАМК также увеличивало поглощение кислорода срезами (McKhann et al., 1961). Вместе с тем более подробное и глубокое исследование взаимоотношений между системой ГАМК, недостаточностью витамина B_6 и возникновением судорог выявило большую сложность в этих процессах. Оказалось, что пиридоксин способен предотвращать судороги без повышения уровня ГАМК, концентрация которой оставалась сниженной (Kamrin a. Kamrin, 1961). Определенное значение в судорожной активности имеет баланс уровней ГАМК и глутаминовой кислоты, поскольку последняя способна вызывать судорожный приступ, который мог быть ликвидирован введением ГАМК в СМЖ (Wiechert a. Herbst, 1966). Исследования по изучению связи между нормальным уровнем ГАМК в различных районах коры и их восприимчивостью к судорогам (Baxter et al., 1960a) свидетельствуют об отсутствии прямой зависимости между этими показателями и указывают на важность общего баланса различных биохимических систем.

ТОРМОЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГДК

Влияние гидразидов на систему ГАМК. Значение патогенетической роли уровня ГАМК в мозге животных при их гидразидном отравлении было установлено благодаря исследованиям Киллама (Killam a. Bain, 1957; Killam, 1957; 1958; Killam et al., 1960), который показал, что введение гидразидов (тиосемикарбазида, семикарбазида, ИНГ и т. п.) вызывает параллельное торможение активности ГДК и развитие судорог с латентным периодом в 60—90 мин. Судорожный эффект, вызываемый этими веществами, и чувствительность к ним были одинаковыми у различных видов животных. Действие гидразидов проявлялось в первую очередь в подкорковых структурах (хвостатое тело), где было найдено наибольшее торможение активности ГДК и снижение уровня ГАМК (на 50%). Это торможение обнаруживалось до проявления судорог. При введении кошке тиосемикарбазида судорожные разряды сначала появлялись в хвостатом теле, а затем — в коре. Одновременно с этим у животных начинались судороги (Preston, 1955a, 1955b; Nishizawa et al., 1958b, 1959). Прямым доказательством торможения активности ГДК явилось отсутствие образования «меченой» ГАМК в опыте с введением радиоактивной глутаминовой кислоты в условиях действия гидразидов (Killam et al., 1960; Horvath et al., 1961). При интрацеребральном введении глутаминовой кислоты-C^{14} мышам, получившим судорожную дозу тиосемикарбазида, было обнаружено, что скорость декарбоксилирования глутамата in vivo значительно уменьшалась еще до наступления судорог (Roberts et al., 1958a). Факт снижения уровня ГАМК в мозге различных животных при введении им судорожных доз гидразидов был подтвержден в ряде лабораторий (Canal a. Garrattinis, 1957; Balzer et al., 1960b; Baxter a. Roberts, 1960b; Elliott a. Van Gelder, 1960; Tower, 1960a; Ropp de a. Snedeker, 1961; Острецова и Сытинский, 1962; 1964; Maynert a. Kaji, 1962; Pfeiffer et al., 1962; Шатунова и Сытинский, 1962; Бужинская и др., 1963; Чикваидзе, 1963; Roa et al., 1964; Saito et al., 1964; Tapia et al., 1967i, 1967b). Снижение уровня ГАМК под действием гидразидов происходило с одновременным понижением порога к судорогам, вызываемым электрическим током (Roberts et al., 1959; Baxter a. Roberts, 1960b). В работах Эйдельберга (Eidelberg et al., 1959a, 1960; Eidelberg a. Buchwald, 1960) был показан антагонизм в действии тиосемикарбазида на центральные эффекты, вызываемые ГАМК, при этом имело место снижение уровня ГАМК в мозге. В предсудорожный период и во время судорог от введения 1,1-диметилгидразина уровень ГАМК и активность ГДК в мозге крыс также уменьшались. Зависимость между уровнем ПЛФ и активностью ГДК была почти линейной. Включение «метки» от глюкозы-2-C^{14} в состав ГАМК и глутаминовой кислоты также уменьшалось после инъекции гидразина (Minard a. Mushachwar, 1966a; Minard, 1967).

Детальное изучение влияния гидразидов (Balzer et al., 1960a, 1960b) на организм животного показало, что механизм их действия заключается не только в торможении активности ГДК, а является значительно более сложным процессом. Было отмечено, что степень уровня ГАМК в мозге (Baxter a. Roberts, 1960a) не пропорциональна судорожному эффекту гидразидов. Кроме того, в случае одновременного введения тиосемикарбазида и гидроксиламина, вызывающего увеличение содержания ГАМК, судороги возникали и без снижения ее уровня, что также говорит об отсутствии прямой связи между этими явлениями. Наконец, судороги, вызванные гидразидами, могут быть сняты введением витамина B_6, однако содержание ГАМК в мозге при этом еще более снижалось. В связи с этим было высказано предположение, что механизм действия гидразидов связан не просто со снижением уровня ГАМК в результате торможения ак-

тивности ГДК головного мозга посредством образования гидразонов с ее коферментом (Balzer et al., 1960a, 1960b, 1961), но и с нарушением обмена глутаминовой кислоты и торможением окислительных реакций. Последнее было подтверждено опытом с введением амида никотиновой кислоты, в результате чего эффект судорожного действия ИНГ был снижен в два раза. По всей вероятности, введение витамина B_6 в большей степени сказывается на активности ГАМК-Т, чем на ГДК. Исследования Кноля (Knoll et al., 1961) подтвердили высказанное выше предположение, что в генезисе судорог, вызываемых большими дозами гидразидов, помимо торможения активности ГДК, участвуют и другие механизмы.

Изучение судорожного действия метионин-сульфоксина выявило снижение продукции ГАМК в инкубированных срезах мозга (Peters a. Tower, 1959) и уменьшение ее уровня в ткани мозга собак (Tews a. Stone, 1964). Исследование эффекта этого судорожного вещества на синаптическом уровне посредством электронно-микроскопической техники показало значительные ультраструктурные изменения, состоящие в набухании нехолинергических нервных окончаний, и потерю синаптических везикул, связанных с обменом ГАМК; при этом было выявлено также снижение активности ГДК (De Robertis et al., 1966, 1967).

Судорожный агент — γ-гидразид-глутаминовая кислота, вызывающая увеличение уровня ГАМК в мозге отравленных животных, in vitro тормозила активность ГДК почти на 100%, а активность ГАМК-Т — на 40% (Massieu et al., 1962b). Комбинация введения этого гидразида с ПЛФ способствовала быстрому развитию судорог и резкому снижению уровня ГАМК вследствие более легкого проникновения гидразида, связанного с ПЛФ, в нейроны, где он инактивировал ГДК, тогда как в отсутствие ПЛФ преимущественно инактивировалась ГАМК-Т (Massieu et al., 1964). Противосудорожное действие 5-этил, 5-фенил, 2-пирролидонона и 3, 5, 5-триметилоксазолидон-2, 4-диона, подавлявших тонические судороги, вызванные одновременным введением γ-гидразид-глутаминовой кислоты и ПЛФ, имело сходство в механизме их воздействия, которое не объяснялось уровнем ГАМК в мозгу (Tapia et al., 1965). Изучение влияния γ-гидразида-глутаминовой кислоты и производного ПЛФ на скорость образования ГАМК из радиоактивной глутаминовой кислоты в ткани мозга мышей выявило торможение ее образования, которое было максимальным в момент протекания судорог. В дальнейшем было обосновано положение, что скорость образования ГАМК независимо от ее концентрации, а также соотношение активностей ГДК и ГАМК-Т являются важными факторами в возникновении или отсутствии судорог при действии различных веществ (Tapia et al., 1966, 1967a, 1967b; Tapia a. Awapara, 1967).

Однако постепенно накапливались данные, свидетельствующие об отсутствии соответствия между содержанием в мозге ГАМК и состоянием животного, отравленного гидразидами, а также об отсутствии четкой корреляции в уровне ГАМК и активности ферментов ее обмена (Elliott a. Van Gelder, 1958; Berl et al., 1961; Maynert a. Kaji, 1962; Pfeifer et al., 1962; Medina, 1963; Чикваидзе, 1963; Sytinsky a. Priyatkina, 1966). При изучении эффекта введения гидроксиламина и тиосемикарбазида было выявлено их разное действие: отравление животных гидроксиламином обусловливало повышение уровня ГАМК в мозге вследствие преимущественного торможения активности ГАМК-Т (Rindi a. Ferrari, 1959; Wallach, 1960; Baxter a. Roberts, 1960a, 1961b), и при совместном введении крысам гидроксиламина и тиосемикарбазида судорожная активность возникала даже в случае нормального уровня ГАМК в разных зонах мозга (Roberts, 1962a). Судорожные дозы (20 мг/кг) тиосемикарбазида не вызывали статистически достоверного снижения ГАМК в мозге животных, замороженных в жидком воздухе (Lovell a. Elliott, 1963).

Работа Мак-Кормика (McCormick et al., 1960; McCormick, 1961) указала на важность изучения действия гидразидов на ПЛФ. Было установлено, что действие гидразидов в основном проявляется в торможении активности фосфокиназы, производящей ПЛФ, которая оказалась примерно в 1000 раз более чувствительной к тормозящему действию гидразидов, чем ГДК мозга. Понятие о торможении фосфокиназы как характерной стороне действия гидразидов было затем подтверждено опытами in vitro (Medina et al., 1962). Данные этой работы показали также, что фосфорилированные формы пиридоксальгидразонов, образовавшиеся путем соединения гидразида с ПЛФ, могут выполнять функции кофермента ГДК (McCormick, 1959; Chekeri et al., 1960; Gonnard a. Fenard, 1962). При изучении кинетики реакции декарбоксилирования глутаминовой кислоты под действием ГДК, содержащейся в ацетоновом порошке мозга мышей, было установлено, что добавление ПЛФ увеличивало скорость декарбоксилирования, а ИНГ конкурентно угнетал активность фермента. Спектрофотометрически было обнаружено, что при взаимодействии ПЛФ и гидразида in vitro образуется пиридоксальгидразон, являющийся мощным стимулятором ц. н. с. (Hado, 1959). Активация ГДК гидразонами показана работами Макино (Makino et al., 1962). Вуд (Wood et al., 1966) полагает, что причиной судорог, вызываемых тиосемикарбазидом, является нарушение в обмене ГАМК. При этом он указывает на сходство в действии гидразида и кислорода повышенного давления, которое проявляется в длительном латентном периоде, в снижении активности ГДК и уровня ГАМК, в отсутствии влияния на ГАМК-Т и в проявлении защитного эффекта введенной ГАМК. По всей вероятности, полностью отбрасывать значение уровня ГАМК в судорожных эффектах гидразидов нельзя, но в то же время нельзя ей приписывать исключительную роль в этих явлениях.

Действие антагонистов витамина B_6. Судорожные приступы, вызванные гидразидами, идентичны с действием ТП (Kodama et al., 1958). Испытание ряда его производных показало, что токсичность этих соединений обусловлена наличием метильных группировок в пиримидиновом кольце. Наибольшей токсичностью обладал 2, 5, 6-триметил-4-аминопиримидин (Nishizawa et al., 1958b). Введение ТП вызывало клонические и тонические судороги у животных и сильное угнетение активности ГДК в среднем и промежуточном мозге кролика (Enomoto et il., 1959a, 1959b). При изучении механизма судорог, вызванных разными производными ТП, во всех случаях было показано торможение активности ГДК мозга и снижение уровня ГАМК, что особенно резко проявлялось при недостатке витамина B_6. Интересно отметить, что уменьшение содержания ГАМК предшествовало развитию судорог, место возникновения которых были чечевицеобразное и хвостатое ядра (Yamanaka, 1957). Одновременно с этим было обнаружено торможение активности фосфокиназы и ГАМК-Т (Namba, 1957; Kitayama, 1958; Kobauashi, 1958; Moriya, 1958; Muraoka, 1958; Shirai, 1958; Sugawara, 1958; Suzuki, 1958; Tomobe, 1958; Tsutsumi, 1958; Nishizama et al., 1959; Koguchi, 1960; Seki, 1966). Эпилептогенные припадки у крыс, вызванные введением ТП, снижали содержание ГАМК в результате подавления активности ГДК из-за накопления в организме антиметаболитов витамина B_6 (Rindi a. Ferrari, 1959; Rindi et al., 1959). Детальные исследования Нишизавы (Nishizawa et al., 1958b, 1958c; 1959a, 1959b, 1959c, 1959d, 1960a) по изучению эффекта ТП позволили ему высказать предположение, что возникновение судорог и торможение активности ГДК мозга связано с фосфорилированной формой ТП, образующейся в организме. Этот факт был подтвержден Матсуо (Matsuo, 1958). По данным Букина (1959, 1960a, 1963), изучавшего влияние ТП и гидразидов на активность ГДК мозга, ее угнетение не является фактором, обусловли-

вающим возникновение судорожных припадков и гибель животных. Результаты его исследований показали отсутствие корреляции между физиологическим состоянием ц. н. с. животного и активностью ГДК мозга или уровнем в нем ГАМК. В соответствии с этим при смертельном отравлении крыс ТП субарахноидальное введение ГАМК не оказывало защитного действия. Однако при несмертельном отравлении ТП введенная субарахноидально ГАМК (30 мг/кг) защищала крыс от судорог (Букин, 1960б). Сходные результаты о защитном действии ГАМК были получены при изучении токсического действия ТП, введенного в желудочки мозга собак (Koguchi, 1962). Структурные аналоги ТП, имеющие либо иную боковую цепь в 4-м положении (АТП), либо гидроксильную группу в 5-м положении, обладали способностью подавлять судороги, вызванные ТП. Введение АТП наряду с предотвращением судорожных эффектов уменьшало степень торможения активности ГДК, не изменяя уровня ГАМК. Даже при совместном его введении с ТП подавление мозга было не очень велико и уменьшение уровня ГАМК также было меньше, чем при действии одного ТП. В большей степени введение АТП проявлялось в торможении активности ГАМК-Т (Shirai, 1958; Nishizawa et al., 1958c, 1958d, 1959c, 1960a). Механизм защитного эффекта АТП при отравлении животных ТП может быть объяснен торможением процессов фосфорилирования ТП, так как судорожные эффекты вызываются лишь его фосфорилированной формой. Торможение активности ГДК мозга было также отмечено при судорожных состояниях, вызванных введением как фосфорилированного дезоксипиридоксина (Nozaki, 1958), так и обычной его формы (Massieu et al., 1962a). 4-алкиламино-5-оксиметил-2-метилпиримидин ингибировал активность ГДК мышей и вызывал развитие у них судорог (Seidler a. Schellenberger, 1966). Инъекция 4-метоксиметилпиридоксина (0,6 мг/мышь) вызывала снижение в 2 раза уровня ГАМК в мозге с возникновением судорог. Введение пиридоксина обусловливало защитный эффект, но не влияло на сниженный уровень ГАМК (Kamrin a. Kamrin, 1961).

DL-пеницилламин вызывал у крыс и мышей судорожный припадок с одновременным торможением активности ГДК мозга (Kuchinskas a. Duvignead, 1957; Tsutsumi, 1958a, 1958b; Matsuda a. Makino, 1961). Вероятный механизм действия пеницилламина основан на образовании тиазолидинового соединения с карбонильной группой кофермента ГДК.

По всей вероятности, главное действие гидразидов состоит в торможении фосфокиназы, вследствие чего возникает недостаток в фосфорилированном коферменте. Дополнительным путем снижения активности ферментов является связывание кофермента в инертный комплекс.

ТОРМОЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГАМК-К

Эффект гидроксиламина и АОУК. Первые исследования были проведены с применением нелетальных доз гидроксиламина, который в значительно большей степени тормозил активность ГАМК-Т, чем ГДК. Однако нельзя исключить возможность его влияния и на дегидрогеназу ЯПА, обеспечивающую окислительные процессы в мозге, что было подтверждено снижением активности указанного фермента в семи областях мозга крысы при введении гидроксиламина (Nakamura a. Berheim, 1961). Увеличение содержания ГАМК в мозге крыс, вызванное введением гидроксиламина, продолжалось в течение 5 час. Повышение уровня ГАМК было установлено также в мозге кошек и обезьян с одновременным значительным уменьшением длительности судорог, вызываемых электрическим током (Baxter a. Roberts, 1959, 1960b; Eidelberg et al., 1959b, 1960; Tallan, 1962; Lovel a. Elliott, 1963). Повышение концентрации ГАМК на 45—

79% было отмечено в тех опытах, в которых за 10 мин. до инъекции гидроксиламина вводилась метиленовая синь, блокировавшая гематологические эффекты гидроксиламина (Ferrari a. Arnold, 1961). Гидроксиламин подавлял также включение радиоактивной ГАМК в промежуточные продукты, устраняя тем самым ее участие в обменных процессах ткани мозга (Haber, 1965). При совместном внутрибрюшинном введении тиосемикарбазида и гидроксиламина содержание ГАМК в головном мозге животных было нормальным или даже повышенным, особенно в тех областях мозга, где имелась высокая активность ГДК. Вызванное гидроксиламином повышение уровня ГАМК удерживалось в течение 24 час. Эффект действия гидроксиламина на ГАМК-Т обусловлен конкурированием за ее аминогруппу, наличие которой необходимо для активности фермента путем ее присоединения к альдегидной группе кофермента (Baxter a. Roberts, 1960b, 1961a, 1962). По-видимому, увеличением количества ГАМК в ткани мозга животных в результате инъекции им гидроксиламина (50 мг/кг, в/бр) можно объяснить эффект предупреждения у крыс электросудорог и судорожной активности, вызванной введением ряда веществ (коразол, стрихнин, изониазид) (Kohli a. Kisher, 1965). Исследование влияния гидразинов разного структурного строения на содержание ГАМК в мозге животных показало, что увеличение ее уровня в ткани мозга зависит не только от дозы препарата. Важное значение имеет собственно гидразиновая структура: замещения в фенильном кольце, в алкильной группе или в атомах азота гидразиновой группировки приводили к потере активности данного соединения. С введением дифенилметильной группировки гидроксиламин терял тормозящее влияние на активность ГАМК-Т и не вызывал эффекта повышения уровня ГАМК в ткани мозга (Uchida a. O'Brien, 1964; Roukema et al., 1965; Matthies a. Popov, 1967). Заметное тормозящее влияние на активность ГАМК-Т гомогенатов мозга крыс, достигавшее 22% от контрольного уровня, оказывали физиологические концентрации NH_4 (0.1 ммоль) (Нилова, 1966).

Весьма эффективное действие на ГАМК-Т мозга мышей, собак и морских свинок было показано при введении им АОУК, которая вызывала повышение уровня внутримозговой ГАМК в 4—5 раз (Giarman a. Schmidt, 1963). Инъекция АОУК (50 мг/кг) увеличивала уровень ГАМК в ткани мозга животных даже при их замораживании in situ (Lovell a. Elliott, 1963). Введение АОУК собакам вызывало значительное увеличение содержания ГАМК в мозге, которое сохранялось в течение 4 час. (Roa et al., 1964). Максимальное повышение содержания ГАМК в мозге происходило через 6 час. после инъекции АОУК и держалось почти сутки (Wallach, 1960, 1961a, 1961b). Токсическая доза АОУК (400 мг/кг) вызывала прирост уровня ГАМК на 40%, полное угнетение ферментативной активности ГДК и ГАМК-Т и развитие судорог спустя 20 мин. после введения. При меньшей дозе (50 мг/кг) АОУК оказывала защитный эффект от судорожного действия γ-гидразид-глутаминовой кислоты путем увеличения уровня ГАМК в 6 раз за счет полного торможения активности ГАМК-Т (на 100%) и сохранения активности ГДК (снижение на 64%) (Tapia et al., 1967a). АОУК оказалась также эффективна при введении мышам с наследственными поражениями нервной системы (Chai et al., 1962). Исследование эффекта в митохондриях, выделенных из коры больших полушарий мозга морских свинок, подтвердило торможение активности всех ферментных систем, имеющих в качестве кофермента ПЛФ и в особенности ГДК и ГАМК-Т (Hotta, 1968). Внутрибрюшинное введение АОУК крысам предохраняло большинство животных от судорог и гибели, вызываемых тиосемикарбазидом. Этот эффект прямо пропорционален дозе и наиболее отчетливо проявляется при введении АОУК одно-

временно с инъекцией тиосемикарбазида спустя 30 мин. или не более чем за 3 часа до инъекции. В результате этого более 33% крыс, которые получали одновременно производные витамина B_6 и АОУК, выживали, несмотря на введение смертельной дозы гидразида. Полагают, что противосудорожный эффект АОУК в основном, обусловлен восстановлением нормального обмена глутаминовой кислоты и глутамина, а изменение содержания ГАМК играет дополнительную роль, так как наибольшее повышение ее уровня в мозге наблюдалось лишь через 8—10 час. после введения АОУК (De Vanzo et al., 1961).

Изучение эффекта АОУК (20—40 мг/кг, в/м) позволило показать увеличение через 4—6 час. концентрации ГАМК в слое клеток Пуркинье мозжечка кролика (Kuriyama et al., 1966a). Максимальный защитный эффект АОУК при электросудорогах наблюдался спустя полтора часа, в период прироста в уровне ГАМК, и проявлялся в устранении летальных исходов и в укорочении фазы тонической экстензии (Kuriyama et al., 1966b; Rubinstein a. Roberts, 1967). В опытах на кошках изучали токсическое действие введения АОУК (10 мг/кг, в/бр), которое проявлялось в атаксии, рвоте и судорогах. При совместном введении АОУК и ГАМК (50—100 мг/кг, в/бр) отмеченные токсические симптомы отсутствовали. Ослабление токсического эффекта АОУК введением ГАМК, возможно, достигается в результате уменьшения ее количества, реагирующего с ГАМК-Т, вследствие конкуренции за фермент с увеличенной концентрацией ГАМК (Fisher et al., 1966). Инъекция АОУК не оказывала защитного эффекта на токсическое действие кислорода высокого давления. Введение гидроксиламина влияло на степень отравления кислородом и ослабляло токсические эффекты, по-видимому, за счет снижения активности ГДК и ГАМК-Т мозга в предсудорожной стадии токсического действия кислорода повышенного давления (Wood a. Watson, 1965; Wood et al., 1966).

Действие циклосерина. Антибиотик циклосерин (1 ммоль) подавляет процесс образования ГАМК в гомогенате головного мозга крысы (40% торможения активности ГДК) и процесс ее утилизации (45% торможения переаминирования) (Леднева и Вышепан, 1962). Введение циклосерина вызывало также увеличение уровня ГАМК в мозге крыс и морских свинок вследствие ингибирующего его действия на активность ГАМК-Т (Dann a. Carter, 1964). Вместе с увеличением содержания ГАМК в мозге, которое в наибольшей степени выявлялось через 2 час., происходило угнетение обоих ферментов ее обмена. Активность ГАМК-Т угнеталась в значительно большей степени, чем активность ГДК. В опытах in vitro с мозгом мыши было установлено, что при оптимуме pH для каждого фермента ГАМК-Т обладала в 40 раз большим сродством к L-циклосерину, чем ГДК (Scotto et al., 1963). Наибольшее торможение активности ГАМК-Т и соответственно наибольший прирост в уровне ГАМК после введения циклосерина были отмечены в мезэнцефалоне, в хвостатом ядре и в продолговатом мозге. При этом был установлен отчетливый параллелизм между нейрофизиологическими эффектами после инъекции циклосерина и биохимическими изменениями в активности ГАМК-Т и уровне ГАМК в разных отделах мозга (Bonavita, 1964; Bonavita et al., 1964). Предварительное введение циклосерина (100 мг/кг, в/бр) для защиты против судорожных эффектов гидразина (200 мг/кг, п/к, спустя 30 мин.) полностью устранило его судорожное действие и снизило амплитуду колебаний ЭЭГ, по-видимому, посредством повышения в ткани мозга уровня ГАМК (Gomazkow, 1966).

СИСТЕМА ГАМК ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ТОРМОЖЕНИЯ

Действие фармакологических веществ. Наркоз при введении амитала натрия обусловливал снижение уровня ГАМК в ткани мозга животных (Дементьева, 1961; Сытинский и др., 1962; Щербакова, 1962а, 1962б). Кроме того, была выявлена тенденция параллельного уменьшения содержания ГАМК и возрастания БОГАМК по мере углубления наркотического сна с обратной их зависимостью после пробуждения животных (Сытинский и др., 1963). Активность ГДК и ГАМК-Т при воздействии амитала натрия, как в опытах in vivo, так и in vitro практически не менялась (Sytinsky a. Priyatkina, 1964). Повышение активности ГДК в ткани мозга (на 16.5—36.5%) после 5-часового наркотического сна было, по-видимому, обусловлено изменениями в концентрации пиридоксалевых веществ. При наличии избытка ПЛФ такого повышения активности ГДК мозга выявить не удавалось (Tursky a. Sedlak, 1958). Уменьшение содержания ГАМК в ткани мозга крыс было отмечено во время диалового наркоза (в течение 1 часа) (Лишшак и др., 1961). Однократное и хроническое введение больших (20—100 мг/кг) и малых доз (5 мг/кг) морфия не влияло на содержание ГАМК в коре, мозжечке и стволе мозга собак, крыс и кроликов (Maynert a. Kaji, 1962; Maynert et al., 1962). Японские исследователи (Saito et al., 1964) отметили, что морфий (20 мг/кг) вызывал повышение ГАМК в ткани мозга кроликов и крыс с максимумом через 2.5 часа. При меньшей дозе (5 мг/кг) наблюдалось кратковременное снижение концентрации ГАМК в мозге крыс. Инъекция нембутала (30 мг/кг, в/бр) приводила к значительному снижению уровня ГАМК в коре мозга крыс, но в стволе мозга содержание ГАМК даже несколько увеличивалось. Вдыхание циклопропана (10—15%-й циклопропан в кислороде) также уменьшало количество ГАМК в целом мозге и не оказывало эффекта на ее содержание в мозжечке (Tsuji et al., 1963). Чикваидзе (1963) при наркозе, вызванном нембуталом (50 мг/кг), не нашел изменений содержания ГАМК в мозге крыс, так же как и при введении им бромистого натрия (30 мг/кг). Аппликация 1%-го раствора нембутала на поверхность мозга кошки в районе эктосильвиевой извилины в течение 5—30 мин. также не выявила изменений в уровне ГАМК (Constantinescu, 1968). Инъекции фенобарбитала (91 мг/кг, в/бр) и мефобарбитала (450 мг/кг, в/бр) в дозе LD_{50} вызвали незначительное снижение содержания ГАМК (Ferrari a. Arnold, 1961). Сайто же (Saito et al., 1964) обнаружил, что введение фенобарбитала (400 мг/кг) приводило к повышению уровня ГАМК в ткани мозга кроликов. Эффект андаксина (1 г/кг в/бр), проявляющийся в возникновении мышечной слабости и депрессивного состояния животных, обусловливал снижение содержания ГАМК в мозге крыс на 23% (Sytinsky a. Priyatkina, 1964).

При разлитом торможении ц. н. с., вызванном введением центральных холинолитиков, не было изменений в содержании ГАМК в ткани мозга крыс, кошек и кроликов (Маслова и Розенгарт, 1963; Морева, 1963; Маслова, 1964, 1965). Изучение уровня ГАМК в головном мозге крыс при рефлексах, вызывающих дистрофию слизистой оболочки желудка (Морева, 1966), показало снижение ее уровня, которое не предотвращалось введением ни люминала (100 мг/кг за 15—30 мин. до начала раздражения), ни амизила или дифацила в дозах, предупреждающих гиперкинезы. Введение мышам препарата брами (спиртовой экстракт Bacopa monnieri, 100 мг/кг, в/бр) повышало содержание ГАМК в мозге животных через 15 мин., после его инъекции с одновременным проявлением седативного действия (Dey a. Datta, 1966). Инъекция мышам диацетилмоноксима (300—400 мг/кг, в/бр) или оксиламина (32—35 мг/кг, в/бр) оказывала защитное действие по отношению к судорожным дозам коразола, но не

влияла на концентрацию ГАМК [redacted] их головном мозге. Однако введение оксиламина вызывало повышение уровня ГАМК в ткани мозга крыс (Gobourel, 1961). Применение противосудорожного препарата дифенилгидантоина (140 мг/кг, в/бр) вызывало незначительное уменьшение содержания ГАМК в мозге крыс (Ferrari a. Arnold, 1961) и снижение ее уровня на 28% [redacted] ткани мозга мышей (Maynert a. Kaji, 1962). С другой стороны, выявлено уменьшение уровня глутаминовой кислоты и повышение содержания ГАМК [redacted] мозге нормальных мышей и мышей с высокой судорожной предрасположенностью после введения им дифенилгидантоина (100 мг/кг). Сниженная активность ГДК в ткани мозга мышей «судорожной» группы через неделю после введения дифенилгидантоина значительно увеличивалась даже по сравнению с активностью фермента [redacted] мозге нормальных животных (Kasachara, 1962).

Повторные инъекции аминазина (10 мг/кг, в/бр, ежедневно) [redacted] течение 30—60 дней приводили к приросту количества ГАМК в мозге белых крыс (Okumura et al., 1959a). Комиссарова (1966) также выявила повышение уровня ГАМК в больших полушариях головного мозга крыс после введения им аминазина. Ежедневная инъекция аминазина (25 мг/кг, п/к) в течение 14 дней вызвала повышение уровня ГАМК на 20%, но этот прирост не был статистически достоверным (Ciorbaru et al., 1966). Было также отмечено, что введение аминазина значительно уменьшало потребление кислорода клетками головного мозга и приводило к увеличению уровня ГАМК (Oosternuis et al., 1961). По данным Хисада (Hisada et al., 1960), инъекция аминазина не влияет на концентрацию ГАМК в ткани мозга. Маслова (1965) также не нашла изменений [redacted] концентрации ГАМК в ткани мозга животных при глубоком наркотическом сне, вызванном введением аминазина. Лишь недостоверное снижение уровня ГАМК в коре, мозжечке и стволе мозга крыс было выявлено после введения им аминазина (30 мг/кг п/к в первый день и 50 мг/кг в два последующих дня). В базальных ганглиях изменений в концентрации ГАМК не было установлено (Piha et al., 1962). Чикваидзе (1963) нашел снижение ГАМК в мозге крыс, получавших аминазин (20 мг/кг). Значительное падение уровня ГАМК было обнаружено [redacted] отделах мозга обезьян спустя 1.5 часа после введения им аминазина (10 мг/кг, в/в) (Singh a. Malhotra, 1967). Относительно воздействия аминазина на активность ГДК существуют столь же противоречивые сведения. Введение мышам аминазина в дозе 5—10 мг/кг оказывало тормозящее действие in vitro и in vivo на активность ГДК, которое обусловливалось наличием метильной группы у конечного азота и зависело от числа алкильных групп боковой цепи (Ogura, 1959). Тормозящее влияние аминазина (2—20 мкг/мл) in vitro на скорость декарбоксилирования глутаминовой кислоты опровергается работой французских исследователей (Tamasdan a. Chatagner, 1965), которые не обнаружили прямого действия аминазина на фермент, но его инъекция крысам (1 мг/кг) снижала активность ГДК ткани мозга через 1—2 часа после его введения. Исследование эффекта аминазина (0.25 мг/кг, в/в) на образование ГАМК из глюкозы-C^{14} в мозге коз (Larsson, 1961) показало, что наибольшее снижение включения углерода наблюдается в перивентрикулярной части гипоталамуса, а [redacted] вентромедиальной его части это снижение было значительно меньше. В коре мозга и мозжечка включение C^{14} в ГАМК под влиянием аминазина почти не изменялось. В задней доле гипофиза было обнаружено появление небольших количеств ГАМК, наличие которой [redacted] этой ткани у контрольных животных не показано. Полагают, что аминазин (0.5—1.0 ммоль) угнетает на 26—70% лишь активность дегидрогеназы глутаминовой кислоты и существенно не влияет на активность ГДК мозга мышей (Kurosawa a. Ogawa, 1962).

Алкогольная интоксикация. Первые сведения об увеличении уровня ГАМК в ткани мозга крыс после введения им спирта были представлены в работах финских исследователей (Häkkinen a. Kulonen, 1959, 1961; Kulonen, 1961). Максимальный прирост количества ГАМК в мозге происходил спустя час после орального введения спирта (4.3 г/кг). Введение спирта вызывало прирост уровня ГАМК в ткани мозга на 46% (Mouton et al., 1967). Наибольшее увеличение количества ГАМК было найдено в продолговатом мозге и четверохолмии (Sutherland a. Rikimaru, 1964). В наших опытах (Сытинский и Приняткина, 1963) также наблюдалось после приема спирта повышение уровня ГАМК в мозге крыс на 20% на фоне усиления двигательных реакций животных без последующего состояния депрессии. Однако итальянские исследователи (Ferrari a. Arnold, 1961) не получили подтверждения этого факта. Согласно данным Хиггинса (Higgins, 1962), введение этанола обусловливало снижение уровня ГАМК в ткани мозга контрольных крыс и не оказывало влияния на ее уровень в мозге крыс, находившихся в течение месяца на искусственной диете без витамина B_6, которая в свою очередь вызывала уменьшение содержания ГАМК на 34%. Падение уровня ГАМК в больших полушариях и в мозжечке крыс было отмечено также спустя 3 часа после приема спирта, концентрация которого в крови была еще высокой. Через 5 час., когда концентрация спирта в крови снижалась, уровень ГАМК в коре больших полушарий соответствовал норме, но в мозжечке еще оставался пониженным (Gordon, 1967).

Последующие исследования показали, что введение спирта крысам, предварительно голодавшим в течение суток, вызывает в их мозге увеличение уровня ГАМК. Введение спирта сытым животным не оказывало такого действия и собственно голодание также не сказывалось на концентрации ГАМК в ткани мозга животных (Häkkinen a. Kulonen, 1963). Тормозящее влияние спирта на процесс утилизации ГАМК в срезах наиболее четко проявлялось при совместном действии электрического тока и спирта. Добавление спирта к гомогенатам ткани мозга крыс не оказывало существенного влияния на содержание в них ГАМК по сравнению с его эффектом in vivo. Увеличение уровня ГАМК в ткани мозга in vivo при алкогольной интоксикации обусловлено нарушением процесса катаболизма ГАМК и синтеза глутамина из глутаминовой кислоты под влиянием спирта (Häkkinen et al., 1963; Häkkinen a. Kulonen, 1967, 1968).

Зимняя спячка и гипотермия. В период глубокой спячки (январь) уровень ГАМК в мозге сусликов (Citellus citellus) был наиболее низким. После пробуждения (февраль) происходило постепенное увеличение содержания ГАМК с максимумом в сентябре; а в период, предшествующий зимней спячке (ноябрь), снова имело место убывание ее уровня в ткани мозга животных (Cupić et al., 1965). В период спячки сусликов концентрация ГАМК увеличивалась в гипоталамусе на 28.4, в таламусе — на 25 и в лобных долях коры — на 23.8%. Пробуждение сусликов сопровождалось уменьшением уровня ГАМК в гипоталамусе и в хвостатом ядре на 14 и 22%, соответственно по сравнению с нормой. В таламусе и лобных долях коры уровень ГАМК не отличался от ее нормальных показателей, а в варолиевом мосту и спинном мозге происходило повышение ее концентрации (Mihailović et al., 1965). Согласно данным Эмирбекова (1968), в момент впадения в спячку уровень ГАМК в больших полушариях мозга сусликов возрастал в 2 раза, а в мозжечке — в 4 раза. После недельной спячки животных в их больших полушариях устанавливался нормальный уровень ГАМК, а в мозжечке ее концентрация хотя и снижалась, но все же в 2 раза превышала норму. Количество ГАМК в коре больших полушарий животных в период 2-месячной спячки (11—10°)

снижалось, но в момент пробуждения примерно соответствовало норме. В более ранней работе Эмирбеков (1967) отмечал, что у пробужденных сусликов уровень ГАМК в ткани мозга возрастал на 34% по сравнению с гибернирующими животными. В головном мозге садовых сонь в период зимней спячки содержание ГАМК было повышено на 17% (Mandel et al., 1966). Увеличение уровня ГАМК было также установлено в мозге спящих ежей (Erinaceus europaeus L.) (Kristoffersson et al., 1966). Увеличение уровня ГАМК в мозге спящих млекопитающих в период зимней спячки соответствует данным о повышении на 30% активности ГДК мозга золотистых хомячков в состоянии глубокого сна (при 5°) (Robinson a. Bradley, 1963). Исследование активности ГДК в ткани мозга спящих и бодрствующих ежей и золотистых хомячков подтвердило большую активность фермента в мозге спящих животных. У полностью проснувшихся животных активность ГДК была на 20% ниже ее активности в мозге животных при глубокой их гипотермии. В случае вторичной гипотермии, в результате понижения температуры тела до 10°, активность ГДК мозга этих животных снова увеличивалась и даже несколько (на 14%) превышала активность фермента ткани мозга животных в состоянии глубокой гипотермии (Kristoffersson a. Broberg, 1967).

В первых работах по исследованию влияния гипотермии на систему ГАМК было показано, что охлаждение крыс вызывало снижение содержания ГАМК в ткани мозга (Rindi a. Ventura, 1961; Векслер, 1963). В дальнейшем эффект многократной гипотермии и адаптации животных к холоду на обмен глутаминовой кислоты и ГАМК в ткани мозга был изучен в лаборатории Гершеновича (Эмирбеков, 1964а, 1964б, 1965, 1967; Гершенович и Эмирбеков, 1966; Эмирбеков и Гершенович, 1966). При гипотермии (20—19°) концентрация ГАМК в мозге крыс снижалась почти на 50%. Длительно поддерживаемая гипотермия вызывала адаптационную перестройку системы ГАМК: семикратная гипотермия крыс приводила к резкому увеличению концентрации ГАМК в ткани мозга по сравнению с контрольными или однократно охлажденными животными. Состояние большинства животных к 7-му сеансу охлаждения значительно ухудшалось, сопровождаясь большей летальностью, что, по-видимому, объясняется приростом уровня ГАМК на 34%. Дальнейшая адаптация выживших животных проходила гораздо легче: летальность уменьшалась и возникала адаптация организма к гипотермии и последующему самосогреванию. При 13-м сеансе гипотермии содержание ГАМК в ткани мозга этих адаптированных к холоду животных снижалось до контрольных цифр и уже не подвергалось больше статистически достоверным изменениям в случае повторной гипотермии. Общее функциональное состояние адаптированных к холоду животных было также гораздо лучше в случае повторной гипотермии по сравнению с контрольными животными. Снижение температуры тела у тренированных к холоду крыс происходило более медленно, без стадии дрожи, и при температуре тела 20—19° животные были еще бодрыми и не впадали в состояние холодового наркоза. Исследование изменений уровня ГАМК при глубокой гипотермии (Seki, 1966) показало, что при 25° количество ГАМК уменьшалось, а при 20° увеличивалось. В случае отсутствия искусственного дыхания содержание ГАМК в ткани мозга животных продолжало возрастать при понижении температуры до 15—10°. В группе животных, у которых поддерживалось искусственное дыхание, ее уровень при температуре 20° был даже ниже, чем у контрольных животных. Количества глутаминовой и аспарагиновой кислот в мозге животных с искусственным дыханием были более высокими, чем в группе животных, которые подвергались отогреванию. Содержание ГАМК, соответствующее норме, показало, что восстановление нормального уровня аминокислот при гипотермии начинается с нор-

мализации концентрации ГАМК. Введение цитохрома С препятствовало изменению уровня ГАМК при 5°. ПЛФ и АТФ также способствовали установлению нормального уровня этих трех аминокислот в ткани мозга животных при гипотермии, уровень которых изменялся соответственно с изменением температуры тела. В условиях гипотермии активность ГДК мозговой ткани возрастала и снижалась в случае вывода животных из этого состояния, соответствуя показателям уровня ГАМК (Kristoffersson a. Broberg, 1967).

Содержание ГАМК в мозге животных в период естественного сна было изучено французскими исследователями (Mandel a. Godin, 1964 (1965), 1965; Godin a. Mandel, 1965), которые обнаружили ее повышение на 15—18% в мозге 6-недельных крыс. Уровень ГАМК был повышенным также в мозге крыс, впавших в сон после 24 час. лишения их сна сильным освещением. Возможно, что пробуждение животных приводит к активизации ферментов ткани мозга, вызывающих разрушение ГАМК, в результате чего ее уровень у бодрствующих животных снижается (Mouton et al., 1968). Нилова (1963) не нашла изменений в содержании ГАМК в ткани мозга крыс в состоянии естественного сна. Согласно данным Покровского и др. (1967), уровень ГАМК в мозге крыс после 4 суток лишения их сна также не отличался от нормы. В случае недостаточности в организме пиридоксина все нормальные стадии сна сохранялись. Данные ЭЭГ подтвердили, что частота или продолжительность быстрых фаз сна у крыс с недостатком пиридоксина были такими же, как и у контрольных животных. Содержание ГАМК во время развития и углубления сна в мозге этих крыс увеличивалось, но было ниже по абсолютным показателям, чем у нормальных животных (Cier et al., 1965). Исследование влияния увеличения количества ГАМК в ц. н. с. на фазы сна у кошек (Karadźić, 1967; Micic et al., 1967) обнаружило, что интравентрикулярное введение (50 мкмоль в 0.2 мл физиологического раствора) или повышение уровня ГАМК, обусловленное введением гидроксиламина (15 мг/кг, в/бр), уменьшало парадоксальную фазу сна и увеличивало продолжительность бодрствования, но не влияло на длительность медленноволновой фазы сна как у нормальных кошек, так и у лишенных парадоксальной фазы сна. В ретикулярной формации, таламусе, зрительном бугре и лобной доле коры мозга кошек, лишенных парадоксальной фазы сна, концентрация ГАМК резко возрастала и выраженно снижалась в буграх четверохолмия и хвостатом ядре.

Физическая нагрузка и утомление. Увеличение количества ГАМК в мозге крыс на 18% было отмечено после одноразовой физической нагрузки. У животных, подвергавшихся ежедневной нагрузке в течение месяца, увеличение уровня ГАМК в мозге было выражено значительно слабее (Janota-Lukaszewska a. Romanowski, 1964). Ежедневная физическая работа способствовала адаптации процесса образования и утилизации ГАМК к новым условиям. При мышечной деятельности содержание ГАМК в больших полушариях головного мозга претерпевало закономерные изменения, находящиеся в коррелятивной связи с активностью ГДК и интенсивностью аэробного устранения ГАМК. В начале интенсивной мышечной работы содержание ГАМК в больших полушариях головного мозга снижалось, затем по мере продолжения работы концентрация ГАМК стабилизировалась на нормальном уровне, а по мере развития утомления, вызванного длительной физической нагрузкой, повышалось. Повышение содержания ГАМК в головном мозге животных совпадало по времени с наступлением утомления и развитием разлитого охранительного торможения, подтверждая роль ГАМК как фактора торможения (Яковлев, 1963, 1964, 1965). Изучение воздействия факторов, оказывающих эффект на деятельность ц. н. с. (фенамина для снятия охранительного торможения

и бромидов для усиления тормозных процессов), позволило более детально изучить значение системы ГАМК при мышечной деятельности (Яковлев, 1964, 1965). Динамика содержания ГАМК в мозге контрольных животных и в мозге животных, которым был введен фенамин в условиях длительной физической нагрузки, указывает на роль ГАМК как фактора торможения, подтверждая, что уровень ГАМК повышается по мере развития охранительного торможения, вызванного утомлением. Однако отсутствие повышения уровня ГАМК в мозге животных при возникновении торможения, вызванного бромидами, говорит против роли ГАМК как фактора торможения, указывая, что его развитие может не сопровождаться отчетливым повышением уровня ГАМК в мозге.

Белковое голодание и старение организма. Длительное белковое голодание (до 2—3 месяцев) не меняло уровня ГАМК в мозге крыс (Mark a. Mandel, 1964, 1965; Mandel a. Mark, 1965). Однако активность ГДК мозга крыс в условиях белкового голодания постепенно повышалась. При частичном голодании активность ГДК лишь немного увеличивалась, а затем оставалась постоянной (Gayet a. Lehr, 1963a, 1963b). Отсутствие при этом изменений в уровне глутаминовой кислоты, глутамина и ГАМК, по всей вероятности, объясняется их новым синтезом из промежуточных продуктов цикла Кребса. Изучение скорости внедрения углерода глюкозы в свободные аминокислоты коры мозга крыс, содержавшихся в условиях белкового голодания, показало, что удельная активность ГАМК имеет тенденцию сохранять постоянной свою величину, однако все же она становится выше после 60 дней белкового голодания. Это увеличение несомненно связано с повышением скорости вхождения ГАМК в цикл Кребса (Lehr a. Gayet, 1966, 1967).

Животные, находившиеся на диете с недостатком белка, гораздо хуже реагировали на психологические опыты (Rajalakshmi et al., 1965). У молодых животных влияние недостатка белка в пище проявлялось особенно сильно. Концентрация ГАМК в ткани мозга этих животных была снижена, так же как и активность ГДК. По мнению авторов, существует коррелятивная связь между недостатком белка в пище и снижением уровня ГАМК. В свою очередь пониженная способность животных к восприятию проб обусловлена недостатком ГАМК в ткани мозга и торможением активности синтезирующего его фермента. Активность ГАМК-Т животных, имевших мало белка в пище, не показала заметных изменений.

Изучение системы ГАМК в процессе старения представляет интерес для установления корреляции между уровнем ГАМК и развитием процесса торможения, поскольку у старых животных, процессы торможения выражены сильнее и запредельное торможение возникает у них раньше и дольше держится (Фадеева, 1951). Данные о повышении уровня ГАМК в продолговатом мозге животных в процессе их старения указывают на наличие корреляции между уровнем ГАМК и развитием процесса торможения. Под влиянием введения одного цистеина или вместе с витаминами B_6 и B_{12} или фолиевой кислотой у старых крыс восстанавливалось биохимическое равновесие, характерное для молодых крыс в отношении содержания ГАМК в отделах головного мозга: в сером и белом веществе мозжечка и в продолговатом мозге (Oeriu a. Tănase, 1963a, 1963b, 1963c, 1963d). В работе Богдановой и Толкачевой (1968) приведены сведения об отсутствии существенных изменений уровня ГАМК больших полушарий мозга крыс при их старении. У старых животных наблюдалось падение активности ферментов обмена ГАМК. Отношение активностей ГАМК-Т: ГДК в процессе постнатального развития крыс было равно 2, у взрослых — 1.2, а у старых животных это отношение составляло 1.4, что обусловлено снижением активности ГАМК-Т и некоторым увеличением активности ГДК (Авенирова и др., 1966б).

УРОВЕНЬ ГАМК И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ЕЕ ОБМЕНА ПРИ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ Ц. Н. С.

Экспериментальная и наследственная эпилепсия. В патогенезе судорожной активности у животных определенное значение имеют их генетические особенности. Существуют штаммы мышей, весьма восприимчивые к воздействию звука, в результате чего возникают аудиогенные судороги. В 1954 г. в Японии были выявлены «эпилептические мыши», у которых спонтанные судороги возникали при их подбрасывании на высоту 10—15 см (Imaizumi et il., 1959). В мозгу этих эпилептических мышей найдено увеличенное содержание ГАМК (на 40—50%) и сниженная активность ацетилхолинэстеразы (Akimoto et al., 1959). Пространственное раздражение (раскачивание) не влияло на уровень ГАМК в их мозге (Naruse et al., 1960). В ткани мозга крыс, характеризующихся высокой возбудимостью, не только содержание ГАМК, но и концентрация α-кетоглутаровой кислоты были отчетливо выше, чем у крыс с низкой возбудимостью ц. н. с. (Benesova et al., 1967). Активность ГАМК-Т в эпилептогенном фокусе была сниженной по сравнению с таковой в остальной части ткани мозга животных с эпилепсией. При местной локальной анафилаксии мозга активности ГДК и ГАМК-Т соответствовали норме (Kadzuaki, 1961b, Kondo, 1962), но уровень БОГАМК в мозгу этих животных возрастал (Hayashi, 1958). Изучение обмена ГАМК-C^{14} в срезах мозга кролика с эпилепсией и с местной латентной анафилаксией и у мышей с наследственной эпилепсией показало, что образование $C^{14}O_2$ в срезах мозга животных с наследственной эпилепсией и в срезах ткани эпилептогенного фокуса было снижено. При местной латентной анафилаксии в ткани мозга не было выявлено особенностей в обмене радиоактивной ГАМК (Kadzuaki, 1961a). Исследование скорости образования ГАМК из глюкозы-C^{14} в ткани мозга эмоционально возбудимых и невозбудимых линий крыс, выведенных при помощи длительной селекции, обнаружило, что отношение ГАМК-C^{14} к глутаминовой кислоте-C^{14} в больших полушариях мозга выше у невозбудимых крыс. В тканях же мозжечка и ствола мозга образование ГАМК у обеих линий крыс было одинаковым. При инкубировании срезов мозга этих крыс с радиоактивной глутаминовой кислотой включение метки в ГАМК было незначительным и различие в ее образовании у обеих линий крыс не было обнаружено (Rick et al., 1967). У взрослых мышей с наследственной эпилепсией активность ГДК в ткани мозга животных была снижена; у молодых мышей, предрасположенных к судорогам, но еще не переносивших припадки, декарбоксилазная активность увеличивалась, что подтверждает значение системы ГАМК в последующем проявлении эпилептических припадков (Kondo, 1962). Наступлению судорог типа «манежных» движений предшествовало уменьшение в головном мозге мышей уровня БОГАМК, глутаминовой кислоты и активности ГДК (Kodama, 1957). На 6-й день парабиоза уровень ГАМК у эпилептических мышей достигал нормы, на 12-й день парабиоза содержание ГАМК еще более снижалось и уровень глутаминовой кислоты также снижался и был меньше, чем у эпилептических мышей до операции (Masukava, 1963). Содержание ГАМК в височной доле мозга крыс с аудиогенными судорогами было меньше на 23% по сравнению с ее уровнем в мозге нормальных крыс. Во время судорожного припадка концентрация ГАМК уменьшалась на 50%. Введение ГАМК или витамина B_6 способствовало предупреждению появления подобных эпилептических припадков (Haulica et al., 1966). Зависимость между судорожной чувствительностью «аудиогенных» мышей и уровнем ГАМК в их мозге подтвердило, что уменьшение процента судорог связано с увеличением содержания ГАМК. В связи с этим АОУК, которая могла повысить уровень ГАМК

в мозге, обладала способностью снижать аудиогенную судорожную восприимчивость, свидетельствуя о взаимосвязи генетических факторов с обменом ГАМК (Schlesinger a. Boggan, 1968; Schlesinger et al., 1968).

Обмен ГАМК у больных эпилепсией. При биохимическом исследовании участков 6-го поля и лобной доли коры головного мозга больных идиопатической эпилепсией и не страдавших этим заболеванием людей при 100 случаях хирургического вмешательства было показано снижение способности мозга больных эпилепсией синтезировать свободные аминокислоты. Содержание глутаминовой кислоты, глутамина и ГАМК в мозге пациентов с идиопатической эпилепсией было ниже, чем у людей, не страдающих этим заболеванием (Inoue, 1959; Jinnai a. Mori, 1960a, 1960b, 1960c, 1960d, 1961; Yamamoto et al., 1961; Nishimoto et al, 1964). Уровень ГАМК в мозге этих больных снижался с 37.7 до 28.6 мг%, а содержание БОГАМК — с 1.87 до 1.38 мг% (Kokudo, 1959). Ферментативная активность гексокиназы и ГАМК-Т была также снижена. Добавление ГАМК способствовало повышению гексокиназной активности в срезах головного мозга больных эпилепсией (Yamada, 1959c; Inoue, 1960b). В ткани мозга больных идиопатической эпилепсией и нормальных людей активность ГДК была одинаковой, но в фокусе эпилептогенной активности ферментативная способность ГДК оказалась сниженной по сравнению с таковой в остальных отделах коры (Kondo, 1962). У больных эпилепсией повышалась активность холинэстеразы, свидетельствуя об усилении обмена ацетилхолина (Yamaguchi, 1959; Yamamoto, 1959). В случае инкубирования срезов мозга, взятых во время операции у больных эпилепсией, скорость связывания свободного ацетилхолина была значительно выше, чем в срезах нормальной мозговой ткани. Усиление активности холинэстеразы проявлялось как компенсаторная реакция на увеличение количества ацетилхолина (Tower, 1960a, 1960b). В опытах in vitro с тканью мозга пациентов, не страдающих эпилепсией, активность холинэстеразы в мозговой ткани уменьшалась при добавлении БОГАМК и ГАМК. Действие этих аминокислот на обмен мозговой ткани больных эпилепсией было выражено менее четко (Oki, 1952; Yamaguchi, 1959). Исследования коры мозга больных показало также, что обмен глюкозы в их мозге протекает слабее, чем в мозге лиц, не страдающих эпилепсией. Включение радиоактивного углерода глюкозы-C^{14} в ГАМК срезов коры мозга больных эпилепсией было резко заторможено по сравнению с небольшим ингибированием синтеза глутаминовой кислоты (Jinnai a. Mori, 1960a), что подтверждает снижение ферментативной способности ГДК в участках эпилептогенной активности. При добавлении свободных аминокислот к срезам инкубируемого мозга происходило ускорение обмена глюкозы, что особенно было выражено в ткани мозга больных эпилепсией (Yamamoto, 1959; Kuroda, 1959a). Инкубация срезов коры головного мозга больных эпилепсией показала снижение уровня глутаминовой кислоты и ГАМК к концу инкубации (60 мин.) по сравнению с увеличением их содержания в образцах нормальной ткани мозга человека. Добавление ГАМК (10 ммоль) не оказывало эффекта на содержание аминокислот в нормальных пробах, но повышало их уровень в препаратах мозга больных эпилепсией (Tower, 1960a). Обследование больных эпилепсией показало также, что примерно в 50% случаев наблюдалась недостаточность витамина B_6 в их организме (Calvario, 1958). Кроме того, биохимический анализ мозговой ткани, извлеченной из фокуса судорожной активности у больных эпилепсией, показал наличие ГАМК, введение которой вызывало тонико-клонические судороги (Jinnai et al., 1966; Jinnai a. Mori, 1967).

Приведенный клинический материал дает основания для предположения, что недостаточность витамина B_6 или накопление в организме

антиметаболитов кофермента ГДК, а также последующее нарушение обмена свободных аминокислот мозговой ткани не может не сказаться на функциональной деятельности мозга.

Возбуждающие фармакологические вещества. Изучению уровня ГАМК в мозге животных при действии разнообразных судорожных агентов посвящено значительное число исследований, однако полученные результаты крайне противоречивы. Ряд исследователей (Killam a. Bain, 1957; Stone et al., 1960; Kamrin a. Kamrin, 1961; Маслова и Розенгарт, 1963; Чикваидзе, 1963; Tews et al., 1963; Маслова, 1964; Sytinsky a. Priyatkina, 1964) не нашел изменений в уровне ГАМК мозга животных при судорогах, вызванных коразолом. На высоте судорожных приступов у животных, отравленных коразолом, не было обнаружено изменений в содержании ГАМК, но непосредственно перед их гибелью количество ГАМК в ткани мозга повышалось на 27% (Мусаелян, 1962а, 1962б). Уменьшение содержания ГАМК в мозге мышей (Maynert a. Kaji, 1962) и крыс (Ferrari a. Arold, 1961) было найдено при введении им коразола в дозе LD_{50}. Слабый прирост в концентрации ГАМК мозга крыс был обнаружен после инъекции коразола в дозе 100 мг/кг, в/бр (De Feudis a. Elliott, 1968). У собак при коразоловых судорогах уровень ГАМК в ткани мозга не изменялся (Tews et al., 1963), но если животные подвергались анализу спустя 30—40 мин. пребывания в судорожном эпилептическом припадке, вызванном введением коразола, то происходило резкое (почти в два раза) увеличение уровня ГАМК и некоторое снижение количества глутаминовой кислоты (Whisler et al., 1968). Введение ГАМК способствовало восстановлению нормального уровня усвоения свободных аминокислот и глюкозы в мозге животных, которое было понижено судорогами, вызванными коразолом (Yamamoto et al., 1961). Активность ферментов обмена ГАМК (ГДК и ГАМК-Т) в мозге крыс при воздействии коразола не изменялась ни in vitro, ни in vivo (Sytinsky a. Priyatkina, 1966). По данным Чикваидзе (1963), коразол in vivo увеличивал активность ГДК и практически не влиял на ГАМК-Т.

Сходная противоречивость в данных наблюдается и в отношении действия пикротоксина. В мозге мышей, отравленных пикротоксином, происходило уменьшение количества ГАМК почти на 28% (Maynert a. Kaji, 1962). С другой стороны, отмечено, что пикротоксиновые судороги у мышей не влияли на уровень ГАМК в ткани их мозга (Kamrin a. Kamrin, 1961), но ее содержание увеличивалось в мозге крыс спустя 10—25 мин. после введения им пикротоксина. Эллиот (De Feudis a. Elliott, 1968) также отметил слабый прирост уровня ГАМК в мозге крыс после инъекции им пикротоксина. Динамические изменения уровня ГАМК в мозге кроликов в процессе развития судорожной активности, вызванной пикротоксином (1 мг/кг, п/к), показали, что снижение концентрации ГАМК в мозге имело максимум через 1 час после инъекции пикротоксина, но через 3 часа ее уровень был нормальным. Судорожная доза пикротоксина (3 мг/кг, п/к) снижала содержание ГАМК в ткани мозга лишь в первые 30 мин. Во время последующих судорог происходило восстановление содержания ГАМК до исходных величин, даже с некоторым их превышением. В предсудорожной стадии действия пикротоксина концентрация ГАМК снижалась в промежуточном и среднем мозге и в мозжечке. Удаление лобных и затылочных отделов коры и дорсального гиппокампа у кроликов вызывало у них снижение количества ГАМК в промежуточном и среднем мозге. Введение пикротоксина этим животным вновь приводило к увеличению уровня ГАМК в период предсудорожной стадии (Saito et al., 1964; Saito a. Tokunaga, 1967).

В опытах на собаках, которых брали на анализ спустя 5—17 мин. после введения им пикротоксина, не было выявлено изменений в уровне

ГАМК (Tews et al., 1963). В наших опытах (Sytinsky a. Priyatkina, 1964, 1966) также не было отмечено заметных изменений в содержании ГАМК у крыс после 5-минутной судорожной активности. Активность ГДК и ГАМК-Т в ткани мозга крыс существенным образом не изменялась как при непосредственном введении пикротоксина в инкубационную среду, так и при внутрибрюшинном его введении. Сравнение данных по распределению ГАМК и глутаминовой кислоты в сером и белом веществе разных отделов мозга контрольных обезьян и при пикротоксиновых судорогах не обнаружило каких-либо существенных различий (Sytinsky a. Thinh 1964). Некоторая тенденция к снижению уровня ГАМК в мозге обезьян при пикротоксиновых судорогах не была подтверждена статистическим анализом, который показал достоверное уменьшение уровня ГАМК лишь в теменной доле мозга обезьян. Данные работ Масловой (Маслова и Розенгарт, 1963; Маслова, 1964) показали, что повышение уровня ГАМК в ткани мозга могло быть отмечено лишь при длительных пикротоксиновых судорогах, связанных с падением кровяного давления у животных.

Эффект судорожных доз стрихнина не проявлялся непосредственно на системе ГАМК мозга, изменения которой могли быть обусловлены уже вторичными явлениями в общем состоянии организма вследствие судорожной активности. Так, содержание ГАМК в мозге мышей после судорожной дозы стрихнина не менялось (Massieu et al., 1961). Аппликация 2%-го раствора стрихнина в области эктосильвиевой извилины мозга кошек не влияла на уровень ГАМК в пробах больших полушарий мозга (Constantinescu, 1967). Лишшак и др. (1961) обнаружили, что в мозге крыс и мышей содержание ГАМК увеличивалось приблизительно на 30% во время судорог, вызванных стрихнином. Инъекция стрихнина (0.7 мг/кг, п/к) кроликам вызывала снижение уровня ГАМК как в целом, так и в промежуточном и среднем мозге и в мозжечке в первые 30 мин. до проявления судорог, во время которых ее уровень нормализовался (Saito et al., 1964; Saito a. Tokunaga, 1967).

Сравнительное изучение эффектов действия разнообразных судорожных агентов на активность ГДК мозга показало, что стрихнин, кардиазол и хлоридаммония вызывали судорожные явления, но не влияли на активность ГДК (Namba, 1957; Yamanaka, 1957; Nishizawa et al., 1958a, 1959a). Сходные данные об отсутствии влияния судорожных доз стрихнина на активность ГДК приведены в нашей работе (Острецова и Сытинский, 1964). Это находится в согласии с данными о том, что подобного рода судороги не предотвращались введением витамина B_6 (Jenney et al., 1953). Введение стрихнина уменьшало активность ГАМК-Т мозга крыс в предсудорожной стадии действия кислорода повышенного давления (Wood et al., 1966).

Мескалин и диэтиламид лизергиновой кислоты не влияли на активность ГДК (Deltour et al., 1959), но мескалин вызывал увеличение уровня ГАМК в мозге, тогда как диэтиламид лизергиновой кислоты не изменял ее содержания (Oosterhuis et al., 1961). Определенной зависимости между системой ГАМК мозга и судорожным очагом, вызванным аппликацией мескалина к эктосильвиевой извилине коры мозга кошек, установить не удалось (Grighel et al., 1962; Mison-Grighel et al., 1964).

Ряд работ указывает на отсутствие изменений в уровне ГАМК мозга при введении животным резерпина (Maynert a. Kaji, 1962; Mussini a. Marcucci, 1962; Tallan, 1962). Инъекция резерпина (1 мг/кг) за 3 часа до электрошока повышала восприимчивость животных к нему. Активность ГДК у них уменьшалась при максимуме электросудорог, как и у контрольных животных, и восстанавливалась во время последующего угнетения. Данные об отсутствии влияния резерпина (5—

10 мг/кг) на ГДК мозга крыс приведены Тамасданом и Шатагнером (Tamasdan a. Chatagner, 1965). С другой стороны, имеются работы о снижении уровня ГАМК в мозге мышей после введения им резерпина (Balzer et al., 1961; Oehme a. Kalusa, 1966) и в разных отделах головного мозга обезьян после инъекции им резерпина (0.5 мг/кг, в/в) (Singh a. Malhotra, 1964). Введение резерпина (5 мг/кг, в/бр) крысам снижало уровень ГАМК в ткани мозга животных через 6—8 час. на сутки и более, но инъекция резерпина до или после введения фенелзина (10—100 мг/кг, в/бр) еще более увеличивала повышение уровня ГАМК (Popov a. Matthies, 1967).

Инъекция антранилоксаминовой кислоты (1 мг/г) вызывала у крыс депрессорное состояние и почти полную потерю условнорефлекторной реакции избегания и реакции на боль на время до 10—12 час. (Utley, 1963b). При ежедневном введении 0.5 мг/кг этого вещества на 4-й день возникали судороги, длившиеся 30 мин. Во время этих судорог уровень ГАМК в мозгу снижался, и в особенности в «связанной» форме. Внутривенное введение пиридоксаля (10 мг) прекращало судороги и увеличивало уровень ГАМК. В опытах in vivo и in vitro было показано торможение активности ГДК на 50% в результате снижения пиридоксаля в мозге без повреждения белковой части фермента. Фенамин (100 мг/кг, в/бр) снижал содержание ГАМК в мозге крыс почти на 23%, увеличивая вместе с тем активность ГДК и почти не влияя на ГАМК-Т (Чикваидзе, 1963а). При судорогах, вызванных фтористым натрием, уровень ГАМК в мозге крыс понижался, особенно в первый час после введения и сохранялся сниженным в течение 4 час. (Ota, 1959). Под влиянием камфоры в головном мозге крыс наблюдался не очень значительный прирост ГАМК (Иорданишвили, 1967). Определение содержания ГАМК в больших полушариях головного мозга крыс при возбуждении, вызванном центедрином (100 мг/кг) и кофеином (800 мг/кг), выявило повышение ее уровня на 25—30%. Активность ГДК и ГАМК-Т мозговой ткани крыс существенным образом не изменялась при внутрибрюшинном введении животным этих препаратов (Sytinsky a. Priyatkina, 1966). В опытах Турского (Tursky a. Sedlak, 1958) кофеин вызывал повышение активности ГДК мозга крыс на 12.5%.

Показано повышение уровня ГАМК в пределах 17—100% в коре больших полушарий кошек во время судорог после введения 1%-го тубокурарина, 1%-го ацетилхолина или 0.1%-го эзерина (Kónya a. Feher, 1967). В некоторых работах рассматривается возможность взаимосвязи уровня ГАМК с системой ацетилхолина как в нормальных условиях, так и при действии веществ, влияющих на холинэстеразную активность. Аппликация эзерина (1%-й раствор) на кору кошек не давала изменений в уровне ГАМК (Constantinescu, 1968). При судорогах, вызванных диизопропилфторфосфатом (20 мг/кг, в/бр или в/в), Маслова и Розенгарт (1963) наблюдали двухфазные изменения в содержании ГАМК. У крыс через 1 мин. после начала судорог содержание ГАМК достоверно снижалось на 30%, через 5 мин. приходило в норму, и через 30 мин. повышалось на 14%. У кошек содержание ГАМК повышалось после 15-минутных судорог. При тяжелых отравлениях, вызываемых введением крысам в желудок диэльдрина (160 мг/кг), содержание ГАМК в их мозге повышалось на 23% (Witter a. Farrier, 1964). Введение паратиона не изменяло уровень ГАМК в мозге крыс (Jurgelsky a. Thomas, 1966). Большие дозы орально введенной ГАМК значительно уменьшали приступ и увеличивали длительность предлетального состояния от действия органических фосфорных инсектицидов у крыс (Jurgelsky a. Thomas, 1963). Вследствие этого было изучено влияние ГАМК на угнетение паратионом активности холинэстеразы головного мозга (Orzel

a. Weiss, 1966) и отмечено ее защитное действие на организм (Jurgelsky a. Thomas, 1963). Введение ГАМК (2 г/кг, в/бр) препятствовало возникновению судорог и способствовало сохранению активности ацетил-





Рис. 4. Экспериментальная кататония, вызванная токсином кишечной палочки.

Вверху — глубокое снижение мышечного тонуса и сохранение необычной позы; *внизу* — выраженная каталепсия.

холинэстеразы на уровне нормы. По всей вероятности, защитный эффект ГАМК или ГОМК обусловлен их химическим сходством с ацетилхолином, что позволяет блокировать процесс его фосфорилирования при действии паратиона или диизопропилфторфосфата.

Введение морским свинкам экзотоксина кишечной палочки, выделенной от больных, страдающих колибациллярными психозами, вызывало у них различные нарушения церебральной деятельности, соответствующие экспериментальной «кататонии»: заметное ослабление мышечного тонуса туловища и конечностей с возможностью придавать животным самые разнообразные неудобные позы, в которых они «застывали» на некоторое время (рис. 4). Затем возникало общее двигательное возбуждение, переходившее в судорожные состояния, на высшей стадии которых животные погибали при явлениях восходящего спинального паралича. Возникновение синдрома экспериментальной колибациллярной кататонии сопровождалось увеличением уровня ГАМК в головном мозге животных (на 20—30%). В зависимости от штамма экзотоксина и способа его введения наблюдалось либо снижение активности ГДК, либо снижение активности ГАМК-Т (Сытинский и др., 1968а).

Электросудороги. В ткани мозга мышей при электрошоке не было найдено изменений в концентрации ГАМК (Mussini a. Marcucci, 1962). Электрическое раздражение сетевидной формации среднего мозга наркотизированных собак уменьшало концентрацию ГАМК в ткани мозга. При этом ее содержание увеличивалось в крови, циркулирующей в мозге, и снижалось в венозной крови, оттекающей от головного мозга (Benetato et al., 1961, 1962, 1963). Уменьшение содержания ГАМК в мозге крыс и кроликов во время судорог, вызванных электрическим током, было объяснено повышенной активностью ГАМК-Т (Kokudo, 1959; Okumura a. Kawai, 1961; Yamamoto et al., 1961). Однако Нилова (1966) указала, что раздражение крыс в течение 1 мин. электрическим током вызывает повышение количества аммиака в ткани мозга, который снижает активность ГАМК-Т на 18% по сравнению с контролем. Вследствие этого при возбуждении животных электрокожным раздражением (в течение 15 сек.) содержание ГАМК в их мозге увеличивалось (Нилова, 1963). При электросудорогах содержание ГАМК в мозге кошек в области, расположенной кнаружи и сверху от сильвиевой борозды, изменялось в пределах от −6.7 до +102% (Kónya a. Feher, 1967). Сопряженное воздействие электрического тока и этанола вызывало повышение уровня ГАМК в срезах мозга крыс (Häkkinen et al., 1963). Турский (Tursky a. Sedlak, 1958) обнаружил в гомогенате мозга крысы после ее раздражения электрическим током в течение часа при одновременном раздражении зрительных и слуховых рецепторов повышение активности ГДК на 22%. Сопоставление восприимчивости крыс к электрошоку с величиной активности ГДК в их мозге выявило, что в максимуме электрошока активность фермента значительно уменьшалась. В состоянии угнетения, наступающего после электрошока, когда новый его максимум не может быть вызван током той же силы, активность ГДК вновь становилась нормальной (Pfeifer et al., 1962).

ХИМИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА АКТИВНОСТЬ ГДК

Действие гидразинов. Содержание ГАМК при действии некоторых ингибиторов МАО (ипрониазида и др.) практически не менялось (Mussini a. Marcucci, 1962; Oehme a. Kalusa, 1966). Для проявления своего эффекта на уровень ГАМК ингибиторы МАО—производные гидразина и ацетиленового ряда — должны иметь свободные гидразиновые группы и определенное число CH_2-мостиков. Показано, что только неразветвленные алкиларилгидразины обладали эффектом изменения уровня ГАМК. Бензилгидразин понижал содержание ГАМК в ткани мозга, а фенипразин повышал ее уровень в прямой зависимости от введенной дозы инги-

битора (Matthies a. Popov, 1967). Фенелзин повышал концентрацию ГАМК в ткани мозга мышей в 2—3 раза (Oehme a. Kalusa, 1966) ■ в 3 раза — в мозге крыс (Popov a. Matthies, 1967). Замещения в бензольном кольце, в алкильной цепи или у атомов азота гидразиновой группировки приводили к потере активности. Введение мышам однократной дозы ниаламида (1-2-бензил-карбамилэтил-2-изоникотинилгидразин) не оказывало in vivo влияния на активность ГАМК-Т и ГДК (Tuena et al., 1961). Метилгидразин и 1,1-диметилгидразин снижали уровень ГАМК как ■ целом мозге крыс и мышей, так и во всех частях мозга крысы, ■ то время как гидразин, наоборот, повышал ее уровень (Uchida a. O'Brien, 1964). Авторы считают, что значение роли ГАМК не может быть исключено в явлениях отравления животных гидразинами. Они указывают на корреляцию ее уровня с функциональным состоянием организма и подчеркивают значение определения содержания ГАМК на предсудорожной стадии, а не в период судорог.

Действие психотропных веществ и токсинов. Исследование влияния ряда психотропных лекарств, применяемых при лечении болезни Паркинсона — нагитина, кемадрина, дисипала (орфенадрина) и др., на уровень ГАМК и на потребление кислорода в ткани мозга показало, что дисипал снижал концентрацию ГАМК, препятствуя процессу ее адсорбции, и тормозил потребление кислорода на 60%. На активность ГДК дисипал не оказывал эффекта (Ernsting et al., 1962). По всей вероятности, его действие связано с влиянием на процессы проницаемости, вследствие чего ГАМК может не достигнуть места своего непосредственного действия на структуры, ответственные за судорожную активность. Эффект психотропных экстрактов из растений (Marsila minuta, Bacopa monnieri L. и Alstonia venanata) на уровень ГАМК в мозге белых крыс показал, что марсилин уменьшал уровень ГАМК, а спиртовой экстракт из Bacopa monnieri увеличивал содержание ГАМК, указывая на корреляцию между седативным действием этого экстракта и приростом в концентрации ГАМК (Dey a. Datta, 1966). Изучение in vivo токсического фактора из чины (Lathyrus sativus) посредством введения 30 мг токсина однодневным цыплятам обнаружило отсутствие изменений в активности ГДК и ГАМК-Т в ткани их мозга, но резкое уменьшение активности ГДК было выявлено in vitro (Jacob et al., 1967). В опытах на обезьянах было обнаружено потенцирующее действие ГАМК и β-аланина на токсический эффект экстракта из чины (Nagarajan et al., 1966).

Угнетающий эффект салицилатов. Производные салицилата необратимо тормозят активность ГДК мозга крысы при концентрации ■ среде 5—150 ммоль. Восстановление активности фермента происходило лишь в случае предварительной его инкубации с ПЛФ, добавление которого после действия салицилатов уже не восстанавливало угнетенную активность ГДК, так же как и применение диализа. Применение радиометрической техники показало, что после диализа примерно 20% радиоактивности карбокси-C^{14} салицилата оставались связанными с белком (Gould et al., 1963; Smith et al., 1963; Gould a. Smith, 1965).

Влияние метаболитов фенилаланина. В опытах in vitro было установлено, что некоторые промежуточные метаболиты фенилаланина (фенилуксусная, фенилпировиноградная, оксифенилуксусная и оксифенилпировиноградная кислоты) угнетали активность ГДК гомогената мозга крысы. Это торможение имело конкурентный характер и зависело от количества субстрата. В концентрации 7.5 ммоль эти ингибиторы обладали бо́льшим сродством с ГДК мозга, чем с ее субстратом — глутаминовой кислотой (Hanson, 1958, 1959; Tashian, 1961). В связи с тем что это угнетение активности ГДК могло быть одной из возможных причин

психических нарушений при олигофрении, сопровождающейся нарушением обмена фенилпировиноградной кислоты, были предприняты эксперименты по изучению влияния избытка фенилаланина на уровень ГАМК. Внутрибрюшинное введение 100 мг фенилаланина вызвало через 15 мин. прирост уровня ГАМК в мозге в 2 раза, который сохранялся в течение 30 мин. (Carver, 1965). С другой стороны, недостаток фенилаланина в диете не влиял на уровень ГАМК в ткани мозга (Roberts, 1963).

Влияние органических соединений на ГДК. Все бензойные кислоты со свободными фенольными группами значительно тормозили активность ГДК ткани мозга, а соединения с метоксигруппами не оказывали действия. Присоединение глицина к свободным фенольным кислотам устраняло их угнетающее действие на фермент и даже способствовало усилению активности ГДК (Ross a. Wootton, 1964). В опытах in vitro тиамин и фолиевая кислота почти не влияли на активность ГДК (La Grutta et al., 1961). Однако при недостатке тиамина в организме отмечалось понижение уровня ГАМК в мозге (Ferrari, 1958). Введение крысам антранилгидроксамовой кислоты (1 мг/г) вызывало торможение активности ГДК на 50% и снижение уровня ГАМК (Utley, 1963b).

Влияние металлов. Ежедневное введение кроликам $MoO_4(NH_4)_2$ (0.5 мг) вызывало уменьшение глутаминовой кислоты и увеличение ГАМК в мозге за счет повышенной активности ГДК (Capilna a. Ghizari, 1962). Усиление процесса декарбоксилирования глутаминовой кислоты и соответствующее увеличение уровня ГАМК при ежедневном введении молибдена и вольфрама было подтверждено спустя 40—120 дней в опытах на крысах (Capilna et al., 1964). Тормозящее действие ацетата аммония на активность ГДК мозга крысы обусловлено главным образом катионом и в очень незначительной степени — анионом. Активность ГДК тормозилась 0.148 моля раствором ацетата аммония на 56%. Это торможение было не конкурентного типа, и ПЛФ не оказывал заметного действия на их эффект (Tursky, 1961).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГАМК С ГОРМОНАМИ

Эффект инсулина на уровень ГАМК. В большинстве работ приведены данные о снижении уровня ГАМК в ткани мозга животных после инъекции инсулина. Снижение содержания «фактора I» в мозге коматозных крыс, получивших инсулин, было обусловлено в основном связанной фракцией. В случае замораживания мозга in situ введение 100 ед./кг инсулина не показало заметного снижения уровня ГАМК в мозге животных в период комы (Elliott a. Van Gelder, 1960; Lovell a. Elliott, 1963). Даусон (Dawson, 1953) отметил падение уровня глутаминовой кислоты и отсутствие значительных изменений в концентрации ГАМК в мозге крыс, получивших инъекцию инсулина (50—100 ед./кг, в/бр). Незначительное снижение уровня ГАМК после введения инсулина (120—180 ед./кг) подтверждено в работе Григлевского (Gryglewski, 1963d). Определение уровня ГАМК в мозге животных после их декапитации в инсулиновом шоке показало его снижение (Knauff a. Böck, 1961). При тяжелой инсулиновой гипогликемии в мозге кошек и крыс заметно снижалось содержание глутаминовой кислоты и в меньшей степени — ГАМК (Samson et al., 1959). Через 3 часа после введения инсулина (100 ед./кг, в/бр) в состоянии комы при гликемии (20 мг%) содержание ГАМК в мозге крыс снижалось на 20—30% (Ropp a. Snedeker, 1961). Сходные результаты были получены у мышей (Maynert a. Kaji, 1962). Определение ГАМК в ткани мозга крыс спустя 25—180 мин. после инъекции инсулина (10 ед./кг, в/бр) показало снижение ее уровня,

но соответствия во времени между степенью вызванной гипогликемии и изменением концентрации ГАМК выявлено не было (Konitzer et al., 1965).

Изучение распределения ГАМК по зонам мозга показало, что в коре больших полушарий крыс не было изменений в уровне ГАМК после инъекции инсулина (350 ед./кг), и снижение ее концентрации было отмечено лишь в среднем, продолговатом мозге и в мозжечке (Shaw a. Heine, 1965). Уровень ГАМК в ткани мозга собак снижался при инсулиновой гипогликемии и снова возвращался к норме и даже превосходил ее при введении глюкозы. У животных с недостатком витамина B_6 снижение уровня ГАМК при инсулиновом шоке было менее выражено, а активность ГДК соответствовала ее активности в ткани мозга животных с недостатком витамина B_6. Это свидетельствует о том, что инсулин (20 ед./кг) не оказывает влияния на активность ГДК, весьма чувствительную к недостатку витамина B_6 (Tews et al., 1965).

Введение голубям каждый час по 2 единицы инсулина до наступления судорог обусловило небольшое уменьшение уровня ГАМК и активности ГАМК-Т и в меньшей степени — активности ГДК (Pandolfo et al., 1964). Иньекция ГАМК (5 мг в 0.2 мл физиологического раствора) в боковой желудочек кролика в период развития инсулиновой гипогликемии (30 ед./кг, в/м) в течение 30 сек. подавляла электросудорожную активность в корковых и подкорковых отделах мозга и способствовала улучшению общего клинического состояния животных (Karadžić et al., 1966). Возникновение гипергликемии после введения ГАМК, по всей вероятности, обусловлено ее влиянием на ц. н. с. и симпатическую нервную систему и непосредственно на печеночные клетки, а не повышением секреции адреналина мозговым слоем надпочечников (Katane, 1960). Клиническое применение ГАМК у больных сахарным диабетом показало различный эффект, обусловленный общим состоянием ц. н. с. больных. У 54% больных содержание сахара в крови снижалось, у 32% — не выходило за рамки обычных колебаний, а у остальных повышалось. В ряде случаев ГАМК даже усиливала гипогликемическое действие инсулина (Хумарян и Мамиконян, 1967). Это действие ГАМК связано с ее эффектом на изменение проницаемости клеточных мембран для глюкозы, а также с непосредственным воздействием на ц. н. с. и через нее на периферические органы.

ГАМК и адреналовая система. Пирокатехиновые амины оказывали тормозящее влияние на активность ГДК. Адренохром почти на 50% тормозил ее активность в экстрактах мозговой ткани даже в присутствии ПЛФ (Holtz a. Westermann, 1956). В свою очередь производные адренохрома с блокированными хинонными группами (моносемикарбозон и ацетогидразон адренохрома) усиливали активность ГДК, выделенной из мозга крыс (Deltour et al., 1959). Ингибирующее действие адреналина и адренохрома проявлялось лишь в случае их инкубации с гомогенатом мозга или сывороткой в присутствии кислорода. Окисление же адреналина и адренохрома в водной среде не вызывало тормозящего эффекта на ГДК (Holtz a. Westermann, 1957). В опытах со срезами гипоталамуса крысы норадреналин повышал концентрацию глутаминовой кислоты и ГАМК в межклеточной жидкости (Havliček a. Sklenovsky, 1967). Двустороннее удаление надпочечников выявило снижение в мозге животных уровня ГАМК на 31.3% и активности ГАМК-Т и ГДК на 21.6 и 25.6%, соответственно по сравнению с контрольными животными (ложная операция) (Pandolfo a. Macaione, 1964). Ежедневное введение по 2 мг в течение 4 дней стероидных гормонов (кортизол, кортизон, кортикостерон и др.) повышало активность обоих ферментов в мозге адреналэктомированных крыс. Добавление этих гормонов к гомогенатам го-

ловного мозга также повышало содержание ГАМК и глутаминовой кислоты и активность ферментов обмена ГАМК. В гомогенатах мозга адреналэктомированных крыс это повышение было значительно более выраженным (Pandolfo et al., 1964). У адреналэктомированных крыс повышение концентрации ГАМК в изокортексе достигалось также внутрибрюшинным введением этанола (4 г/кг) (Sutherland a. Rikimaru, 1964). Введение кортизона вызывало снижение уровня ГАМК в ткани мозга нормальных крыс, тогда как инъекции кортизола и кортикостерона не оказывали подобного действия (Rindi a. Ventura, 1961). Таким образом, эффект инъекции стероидных гормонов на уровень ГАМК в мозге в основном обусловлен их действием на активность ГАМК-Т и ГДК.

Исследования лаборатории Бунятяна (Есаян и Ростомян, 1963; Есаян и Налбандян, 1963; Казарян, 1963; Урганджян, 1963; Казарян и Гулян, 1967) опровергают мнение Катанэ (Katane, 1960) о том, что механизм гипергликемического действия ГАМК не связан с надпочечниками. Опыты подтвердили, что двусторонняя адреналэктомия устраняет характерное гипергликемическое действие небольших доз ГАМК (2,5 мг/кг, в/бр). Введение собакам ГАМК (2—4 мг, в/в) вызывало спустя 2 мин. значительное увеличение в крови адреналиноподобных веществ. При нембуталовом наркозе содержание адреналина в надпочечниках снижалось и не изменялось под влиянием ГАМК. На фоне блокады симпато-адреналовой системы (действие дигидроэрготамина) ГАМК оказывала выраженное гипогликемическое действие. Все это подтверждает положение о том, что гипергликемическое действие ГАМК осуществляется нейрогуморальным путем через надпочечники за счет увеличения синтеза и секреции адреналина. В свою очередь введение ГАМК (не более 2,5 мг/кг, в/бр) приводит к понижению уровня норадреналина в ткани мозга, и в первую очередь в гипоталамусе, а введение различных количеств адреналина (2—5 мкг, в/бр) вызывает снижение уровня связанной ГАМК в целом мозге (Казарян и Гулян, 1967), указывая на сложность взаимосвязи адреналовой системы с ГАМК.

ГАМК и щитовидная железа. Введение тироксина и осуществление тиреоидэктомии не оказывало влияния на активность ГДК мозга (Bergeret et al., 1958; Chatagner et al., 1958) и не изменяло содержания ГАМК в головном мозге животных (Rindi a. Ventura, 1961), однако включение тирозина в ткань мозга стимулировалось ГАМК (Guroff et al., 1961). Инъекция тироксина (200 мкг) снижала до нормы увеличенный уровень ГАМК в мозге молодых крыс, отравленных α-, γ-диаминомасляной кислотой (50 мг, п/к, в течение 3 дней) (Vivanco et al., 1966). Удаление щитовидной железы у новорожденных крысят (в возрасте от 16 до 20 дней) вызывало снижение уровня ГАМК мозга животных (Guglielmone de a. Gomez, 1966). Тиреоидэктомия вызывала также исчезновение стимулирующего эффекта ионов калия на производство радиоактивной ГАМК из глюкозы-C^{14} (Gomez a. Guglielmone de, 1967) и приводила к снижению активности ГДК и ГАМК-Т в коре мозга, а также активности ГАМК-Т в мозжечке (Argiz et al., 1967). В свою очередь большие дозы БОГАМК (для крысы — 600—100 мг/кг, per os; для кролика — 600 мг/кг, п/к; для человека — 3 г, per os) в течение 5—12 дней подавляли функциональную активность щитовидной железы (Greggia et al., 1967, 1968).

По всей вероятности, роль гормона щитовидной железы в обмене ГАМК заключается в проявлении общего эффекта на синтез белка в развивающемся мозге. Снижение активности ферментов обмена ГАМК при гипотиреодизме в период наиболее активной дифференциации клеток, связанный с проявлением функциональных особенностей мозга, может быть серьезной причиной целого ряда биохимических и морфологических изменений.

ГАМК и гипофиз. По сравнению с содержанием ГАМК в гипоталамусе ее уровень в передней и задней доле гипофиза меньше почти в 20 раз (Haulica et al., 1964a). Исследование превращений глюкозы-C^{14} подтвердило, что в гипофизе ГАМК не образуется (Chain, 1960). В мозге крыс после гипофизэктомии наблюдалось падение уровня ГАМК (Nishioka, 1959). Введение ГАМК интактным крысам вызывало увеличение выделения с мочой 17-кетостероидов (Itoh a. Kume, 1960). Инъекция ГАМК (200 мг/кг, в/в) нормальным кроликам в два раза повышала в течение первого часа выделение с мочой свободных и связанных 17-оксикортикостероидов. У гипофизэктомированных кроликов такого стимулирующего действия ГАМК не было. Введение гомопантотеновой кислоты вызывало некоторое увеличение выделения 17-оксикортикостероидов только у гипофизэктомированных кроликов (Kosaka a. Mori, 1961).

Действие ГАМК на углеводный обмен осуществляется через гипофиз, поскольку у гипофизэктомированных крыс в отличие от интактных ГАМК (0.5 мг, в/бр) не проявляла гипергликемического и гликогенолитического действия (Казарян и Гулян, 1964). Полагают, что у гипофизэктомированных животных ГАМК увеличивает выделение антидиуретического гормона гипофиза (Haulica et al., 1964b). Активирующее влияние ГАМК в гипоталамо-гипофизарных путях может быть также связано с ее использованием как субстрата окисления.

СИСТЕМА ГАМК ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Эффект ионизирующего облучения. Исследование уровня ГАМК и активности ферментов ее обмена в мозге животных, подвергшихся воздействию ионизирующего облучения, является важным для оценки роли нервной регуляции при лучевом поражении. Бумажная хроматография экстракта ткани мозга морской свинки, погибшей спустя 20 час. после общего рентгеновского облучения дозой 7500 р, выявила уменьшение плотности и размера пятна ГАМК на хроматограмме (Spicer a. Weise, 1956). Уровень ГАМК в ткани мозга крыс, облученных дозой 400 р, постепенно увеличивался, достигая максимальных величин к 4-му и 6-му дню (Nishi et al., 1959). В течение 6 дней после облучения крыс дозой 600 р содержание ГАМК практически не менялось (Stransky, 1966). Общее рентгеновское облучение крыс в дозах 400 и 1000 р также не давало изменений в уровне ГАМК, но при облучении животных дозой 800 р было отмечено повышение уровня ГАМК, которое сохранялось в течение недели (Мусаелян и Сытинский, 1961; Сытинский и Шан Кэ-цзинь, 1966). Облучение дозой 1000 р не показало существенных изменений в уровне ГАМК на всех сроках исследования, поскольку для анализа брали животных, выживших после смертельной дозы облучения. Большой разброс экспериментальных данных группы животных, обследованных на 3-й день после облучения дозой 800 р, свидетельствует в том, что общее состояние животных было различным. Этот срок соответствовал переломному моменту в их организме, в результате чего на исследование попадали крысы, находившиеся в кризисном состоянии (Сотникова и Сытинский, 1963). У кроликов через 1 и 8 час. после однократного общего облучения дозой 1000 р уровень ГАМК повышался в коре на 17.0, в подкорковых ядрах — на 44.6 и в мозжечке — на 14.7%. Спустя 12 час. уровень ГАМК продолжал нарастать в коре и мозжечке (на 54%), а в подкорковых ядрах начал снижаться. Через 24 часа во всех этих районах мозга содержание ГАМК соответствовало нормальным величинам (Avellone et al., 1965b).

Определение в мозге облученных животных содержания свободной и связанной ГАМК выявило, что уровень свободной ГАМК в сером

веществе больших полушарий крыс повышался на всех сроках, кроме первого часа, после однократного общего облучения дозой 40 р. Связанная ГАМК достоверно увеличивалась через 1, 15 и 30 суток. У морских свинок, подвергнутых облучению в области мозжечка дозой 8—9 кр, отмечали сразу после облучения падение уровня ГАМК в больших полушариях и повышение ее в мозжечке с наибольшим эффектом через 2 часа и на 2-е сутки (Довгалевич и Пикулев, 1968). Облучение мозжечка собак в дозе 4 кр также вызывало повышение уровня ГАМК в ткани мозжечка на 11.5% (Миронова, 1965; Минаев и др., 1967). Облучение крыс на биологическом канале реактора нейтронами промежуточных энергий дозой 15.5 рад в течение 60 мин. обусловило фазные изменения в содержании ГАМК больших полушарий. В первые сутки был отмечен кратковременный стимулирующий эффект, выразившийся в некотором увеличении (на 10%) уровня ГАМК и сменившийся затем на 6-е сутки после облучения значительным снижением ее содержания (Милашко, 1968). В ткани головного мозга мышей, облученных γ-лучами ^{60}Co в летальных дозах (900—1200 р), уровень ГАМК увеличивался на 2-й и 3-й день после облучения. Отношение удельных активностей глутаминовой кислоты и ГАМК, обусловленное введением радиоактивной глюкозы, вначале было небольшое, но после облучения оно увеличивалось (Jovanović a. Svecenski, 1964, 1966). Исследование уровня ГАМК в разных отделах головного мозга обезьян после общего γ-облучения (^{60}Co, 800 р) показало снижение содержания ГАМК сразу после облучения и последующее повышение ее уровня спустя 3 суток. Наиболее отчетливо эти изменения были выражены в сером веществе мозговой ткани (Нгуен Тхи Тхин и Сытинский, 1966).

Изучение влияния фармакологических веществ на уровень ГАМК в головном мозге животных при облучении показало, что эффект введения цистамина (80 мг/кг, в/бр) за 5 мин. до облучения проявился в сохранении нормального содержания ГАМК в ткани мозга крыс через 5—6 час. и спустя 3 суток после общего рентгеновского облучения (1000 р). Серия опытов по изучению влияния лучевого воздействия на содержание ГАМК в ткани головного мозга крыс, находившихся во время облучения в состоянии сна, вызванного введением амитала натрия (барбамила) (7 мг/100 мг, в/бр, за 15 мин. до облучения), показала, что уровень ГАМК в мозге этих крыс соответствовал нормальной величине (Сотникова и Сытинский, 1963). Тотальное γ-облучение обезьян (^{60}Co, 800 р) в состоянии наркотического сна (25 мг/кг пентобарбитурата натрия, в/м) существенным образом не сказалось на уровне ГАМК по сравнению с облучением бодрствующих животных (Лыонг Тан Чыонг и др., 1965). Отравление собак введением в подмозжечковую цистерну мышьяковокислого натрия (1—2 мг) вызывало уменьшение уровня ГАМК у нормальных животных. Совместное влияние местного рентгеновского облучения (8—9 кр) и мышьяковокислого натрия обусловливало снижение уровня ГАМК в больших полушариях, но почти не влияло на ее содержание в мозжечке. Инъекция в подмозжечковую цистерну монофторацетата вызывала снижение уровня ГАМК в мозжечке на 24—25%. При совместном действии этого яда и облучения происходило довольно значительное (на 36%) накопление ГАМК (Миронова, 1965; Минаев и др., 1967).

В опытах на мышах, подвергнутых общему рентгеновскому облучению (750—1150 р), было испытано защитное действие ГОМК (1 г/кг, в/бр), введенной за 30 мин. до облучения и сразу же после него. Отмечено увеличение выживаемости животных. При совместном введении ГОМК (1 г/кг) и ИЭТ (300 мг/кг) выживало 7 мышей из 10 облученных. Радиозащитное действие ГОМК было выше, чем таковое амина-

зина (2 мг/кг), барбитуратов (500 мг/кг) и спирта (360 мг/кг) (Dana et al., 1962).

Увеличение или снижение уровня ГАМК в ткани мозга облученных животных не сопровождалось адекватным изменением активности ферментов ее обмена — ГДК и ГАМК. В течение 10 дней после облучения активность ГДК мозга крыс не изменялась. Ферментативная активность ГАМК-Т достоверно возрастала почти на 22% на 3-й день и снижалась к 9-му дню после облучения (Сытинский и Шан Кэ-цзинь, 1966; Сытинский и др., 1966). У кроликов через 4—8 час. после однократного общего облучения (100 р) активность ГДК увеличивалась в коре и мозжечке и в меньшей степени в подкорковых ядрах. Через 24 часа активность ГДК в ткани мозга животных снижалась, достигая нормальной величины. В данном случае соответствующее повышение и снижение уровня ГАМК указало на параллелизм между ее уровнем и активностью ГДК в ткани мозга облученных кроликов (Avellone et al., 1965a). Сразу после общего γ-облучения (^{60}Co, 950 р) мышей удельная активность радиоактивной глутаминовой кислоты в ткани мозга животных была значительно выше активности продуктов ее превращения. Через 1—2 дня наступала нормализация, а затем спустя 4 дня наблюдалось обратное соотношение: удельная активность глутаминовой кислоты снижалась, а величины удельной активности ГАМК и глутамина возрастали. Авторы (Jovanović a. Cordić, 1967) также отметили, что реакция декарбоксилирования глутаминовой кислоты и активность ГДК гораздо более чувствительны к действию облучения, чем процесс амидирования глутаминовой кислоты в глутамин.

Система ГАМК в головном мозге при гипероксии. Определение активности ГДК и содержания ГАМК в мозге крыс при различных функциональных состояниях, вызванных повышенным давлением кислорода (4—6 атм.), обнаружило снижение их величин по мере развития кислородного отравления. Активность ГДК снижалась также в гомогенатах мозга, инкубированных в фосфатном буфере при pH 6.4 в течение 30 мин. в атмосфере кислорода под давлением 6 атм. (Щербакова, 1961, 1962а, 1962б).

В предсудорожный период кислородного отравления (3.5 атм.) уровень ГАМК в отделах головного мозга кролика (больших полушарий, зрительных буграх, мозжечке, среднем и продолговатом мозге) уменьшался на 6—8%, а при «кислородных» судорогах (6 атм.) — на 17.3—40.7%. Наибольшая стабильность содержания ГАМК была выявлена в зрительных буграх, где ее количество уменьшалось лишь на 17.4% (Погорелова, 1964, 1966). При первичном действии кислорода повышенного давления (4 атм.) снижение содержания ГАМК в ткани мозга животных происходило на 47—52%, затем наблюдался период нормализации ее уровня, а после 15-кратного повторного действия кислорода количество ГАМК было почти на 50% выше нормального показателя, который наступал лишь к 55—60-му дню после кислородного отравления (Готлобер и Кричевская, 1967; Готлобер, 1967; Гершенович и Габибов, 1968). Снижение количества ГАМК наблюдали также в мозге крыс, испытавших кратковременное воздействие кислорода (в течение 2 мин. давление повышали до 6 атм., а затем в течение 5 мин. снижали до нормы). Восстановление нормального содержания ГАМК в мозге этих крыс происходило через 1 час. У животных, находившихся в среде повышенного давления кислорода в течение 33 мин., количество ГАМК в мозге даже через 3 часа после декомпрессии еще не достигало исходных величин. В условиях повышенного давления кислорода у крыс возникали обширные поражения в легких, которые нельзя было объяснить действием лишь развивающейся при этом судорожной активно-

сти, поскольку судороги могли возникать и без проявления легочной патологии (Wood a. Watson, 1963; Wood et al., 1965).

Клиническая картина развития токсического действия кислорода имеет фазный характер (Зальцман, 1968) и протекает по типу эпилепсии. В соответствии с этим в исследованиях Масловой (1969) определение уровня ГАМК было проведено на разных стадиях действия кислорода. В начальную фазу действия кислорода под давлением содержание ГАМК в ткани мозга животных было на 23% ниже контроля. Анализ ЭКоГ, проведенных в этих условиях, показал наличие генерализованной реакции активации (депрессия α-ритма, сдвиг в сторону быстрых частот), которая свидетельствовала об активировании неспецифических систем мозга, что указывало на одинаковый характер сдвигов в функциональном состоянии ц. н. с. в начальную стадию развития кислородной эпилепсии и экспериментальных судорог и одинаковую направленность изменений уровня ГАМК. В предсудорожную стадию уровень ГАМК повышался, достигая в среднем цифр контрольных животных. Судорожная стадия характеризовалась некоторой тенденцией к повышению уровня ГАМК по сравнению с нормой. Отчетливое повышение содержания ГАМК на 27% было установлено в ткани мозга животных в терминальной стадии. (В эту группу были объединены животные, которые перед замораживанием находились в тяжелом состоянии — редкое дыхание, тонические судороги, боковое положение). Противоречие этих данных по содержанию ГАМК в ткани мозга животных при воздействии повышенного давления кислорода с результатами работ Вуда (Wood et al., 1965, 1966) и Гершеновича (1964—1968 гг.) объясняется тем, что в работах указанных авторов определение ГАМК проводили после 3—5-минутной декомпрессии.

Определение активности ферментов обмена ГАМК ткани головного мозга животных при повышенном давлении кислорода обнаружило снижение активности ГДК, вероятно, в результате окисления активных сульфгидрильных групп этого фермента, а ГАМК-Т показала нечувствительность к действию кислорода. Была установлена также корреляция между чувствительностью некоторых видов грызунов (мыши, хомяка, крысы, морской свинки) и активностью ГАМК-Т в ткани их мозга: чем выше активность этого фермента, тем более чувствительны животные к судорожному действию кислорода. У всех видов животных активность ГДК показала высокую чувствительность к действию кислорода повышенного давления, вызывавшего угнетение активности фермента на 80% (Wood a. Watson, 1964; Wood et al., 1967, 1969). Полагают, что уменьшение уровня ГАМК в мозге может играть существенную роль в возникновении судорог при кислородном отравлении. Расстройства в обмене ГАМК объясняются снижением скорости ее синтеза из глутаминовой кислоты вследствие торможения активности ГДК и ускорением ее утилизации в обмене веществ из-за малой чувствительности ГАМК-Т к токсическому действию повышенного давления кислорода. По мнению Эллиота (De Feudis a. Elliott, 1968), снижение уровня ГАМК в ткани мозга животных при кислородном отравлении может быть обусловлено не только торможением активности ГДК, но и пониженным потреблением глюкозы в мозге в результате сокращения его кровеносных сосудов, которое снималось введением раствора сахарозы с восстановлением нормального уровня ГАМК.

В настоящее время еще весьма трудно объяснить различные явления, связанные с токсическим действием кислорода: четкая корреляция между возникновением судорог различного происхождения и снижением уровня ГАМК в мозге с полной достоверностью еще не установлена. Существует также большая неопределенность относительно степени

проникновения ГАМК через ГЭБ, вследствие чего причина защитного эффекта ГАМК при воздействии кислорода пока неясна. По всей вероятности, торможение активности ГДК обусловливает ограниченное содержание ГАМК в мозге, которое в свою очередь связано с уменьшением окислительных процессов. Значительная роль в поддержании постоянства уровня ГАМК принадлежит компенсаторным системам организма, нормальное функционирование которых поддерживает содержание ГАМК ткани мозга на стабильном уровне, свидетельствуя о высокой пластичности обмена в ц. н. с.

Эффект гипоксии и ускорений на уровень ГАМК. Гипоксия у крыс (5% O_2—95% N_2 в течение 30 мин.) и собак (4.5% O_2—92.5% N_2, 12—13 мин.) приводила к приросту ГАМК в ткани мозга на 36 и 28% соответственно (Lovell a. Elliott, 1963; Tews et al., 1963). Через три часа после «выхода» собак из клинической смерти уровень ГАМК в коре мозга так же повышался в 6—8 раз (Portugalov et al., 1965). Высокая чувствительность содержания ГАМК к воздействию гипоксии в мозге различных животных (мыши, хомяка, крысы, морской свинки, кролика) после их пребывания в атмосфере, состоящей из 4—8% O_2 в азоте, отмечена в работах Вуда (Wood, 1967, Wood et al., 1968). Увеличение концентрации ГАМК на 15—24% происходило спустя 60 мин. после начала гипоксии, после чего наблюдалось снижение ее уровня. Между содержанием O_2 в газовой смеси и увеличением уровня ГАМК была установлена линейная зависимость.

При глубокой гипоксии (высота 8000 м, 60 мин.) содержание ГАМК в головном мозге крыс повышалось на 26% (Гольденберг, 1963). При увеличении возбудимости мозга вследствие гипоксии (7.5% O_2) концентрация ГАМК в нем уменьшалась (Woodbury a. Vernandakis, 1958). Сравнение действия стресса (сильный звук и свет в течение 24 час.) и гипоксии (10% O_2—90% N_2) выявило сходство их влияния на концентрацию ГАМК, которая в обоих случаях снижалась на 20%, и на уровень глутаминовой кислоты, соответственно повышавшийся на 20% (Tsuji et al., 1963). После 25-минутной аноксии, вызванной вдыханием CO, в мозге крыс снижался уровень глутаминовой кислоты, а содержание ГАМК не изменялось. В опытах in vitro с инкубированием срезов головного мозга крыс в условиях недостатка кислорода (10% O_2) было отмечено снижение содержания ГАМК и глутаминовой кислоты в срезах и увеличение их концентрации в среде (Sklenovsky, 1964, 1967c).

Изучение влияния гипоксии (при перевязке сонных артерий) на уровень ГАМК в онтогенезе показало увеличение ее количества в переднем мозге крыс всех возрастов, в заднем мозге этих животных изменения в уровне ГАМК были менее выраженными (Dravid a. Jilek, 1965). Концентрация ГАМК в нервных клетках спинного мозга не изменялась после гибели клеток в результате аноксии пояснично-крестцового отдела спинного мозга кошки (Davidoff et al., 1967).

Исследования Рущака (Ruščak, 1962a, 1962b, 1963) показали, что глубокая ишемия ткани мозга, вызванная расстройством кровообращения, приводит к приросту уровня ГАМК в мозге животных. Подъем ее концентрации (на 88.5%) происходил в случае перевязки трахеи на 150 сек. Аппликация растворов KCl при перевязке сонных артерий вызывала распространяющуюся депрессию на ЭЭГ и возрастание уровня ГАМК вследствие увеличения ее синтеза за счет активности ГДК в условиях повышенного гликолиза и замедления процесса утилизации, поскольку активность ГАМК-Т в условиях гипоксии снижалась. При нормальном кровообращении и депрессии ЭЭГ количество ГАМК в мозге не изменялось. Восстановление активности коры происходило при повышенном содержании ГАМК (на 64% по сравнению с исходным уров-

нем). Отмеченные изменения в обмене ГАМК были не только результатом нарушения функциональной активности нервных элементов, но оказались также связанными с повреждением структуры нервных клеток, которые выражались в вакуолизации и хроматолизе цитоплазмы, и истончении мембраны ядра и сморщивании его хроматина. В коре головного мозга кроликов при ишемии, вызванной коагуляцией пиальных артерий в теменной области коры, содержание ГАМК уменьшалось на 13% за счет снижения активности ГДК и увеличения активности ГАМК-Т в очаге ишемии (Чикваидзе и Мчедлишвили, 1965, 1966; Мчедлишвили и Чикваидзе, 1966). Снижение уровня ГАМК происходило в больших полушариях мозга, в мозжечке, гиппокампе и в продолговатом мозге кошек при лимфогенной энцефалопатии, вызванной оперативным путем (Foldi et al., 1966). Падение содержания ГАМК отмечено также в изолированном участке коры кошек даже в условиях сохранения кровоснабжения, которое наступало спустя 4.5—5.5 час. с максимумом на 7-й день после операции и оставалось на этом измененном уровне в течение 3—4 недель (Berl a. McMurtry, 1967).

Отравление животных (мыши, крысы, морской свинки) цианистым калием вызывало снижение уровня ГАМК в ткани мозга на 65—75% в момент появления судорог. In vitro было установлено, что цианистый калий (0.65 ммоль) тормозил на 50% активность ГДК и в такой же степени угнетал активность ГАМК-Т при его концентрации на порядок выше (Tursky, 1960; Tursky a. Sajter, 1962). Эти данные опровергают предположение о том, что снижение уровня ГАМК в ткани мозга обусловлено ее потерей разрушающимися при гипоксии нервными клетками. Действие цианистого калия in vivo в основном проявилось в торможении активности ГДК, а не процесса утилизации ГАМК в цикле Кребса. Введение в мозг крыс радиоактивной ГАМК за 10 мин. до их отравления цианистым калием подтвердило факт торможения процесса декарбоксилирования глутаминовой кислоты, поскольку ее удельная активность в мозге отравленных крыс была выше, а удельная активность ГАМК — ниже по сравнению с показателями нормальных животных. Снижение уровня ГАМК и активности ГДК в мозге крыс, отравленных цианистым калием (20 мг/кг, в/бр), показано также в работе китайских исследователей (Чжао Тянь-жуй и др., 1965). Резкое снижение (почти на 50%) содержания ГАМК в мозге крыс было отмечено спустя 3 часа после их отравления рудничными газами; оно не нормализовалось даже спустя 2 недели (Окунев и Прохоренко, 1966).

При кратковременной гипоксии, вызванной пребыванием животных в барокамере на «высотах» 5000 и 10 000 м, уровень ГАМК возрастал в мозге крыс на 25% по сравнению с нормой. Наиболее значительное увеличение имело место в условиях крайне выраженного кислородного голодания на высоте 15 000 м при возникновении явления деоксигенации, устранение которой привело к почти нормальному уровню ГАМК в больших полушариях головного мозга (Авенирова и др., 1964; Sytinsky, 1969b).

В опытах с изучением влияния перегрузок * различных направлений и величин (от 18 до 33 g) не показано больших изменений в уровне ГАМК, который возрастал в мозге крыс примерно на 23% по сравнению

---

* Термином «перегрузка» обозначают совокупность явлений, возникающих в организме при сообщении ему ускорения. В основе данного явления лежит деформация — изменение механических напряжений структур тела. Величина перегрузки показывает отношение механического напряжения структур тела при сообщении ему ускорения к тем напряжениям, которые существуют в теле в обычных условиях, когда на него действует лишь сила земного притяжения и реакция опоры (Савин и Сулимо-Самуйлло, 1958).

с нормой. При перегрузках, равных 25 g (в направлении голова—таз) активность ГДК не менялась, но была выявлена тенденция к некоторому уменьшению активности ГАМК-Т, которая свидетельствовала о кислородном голодании, однако значительно меньшем, чем в опытах по подъему животных на высоту. Увеличение перегрузок свыше 39 g приводило к резкому увеличению уровня ГАМК. Состояние животных при этом было крайне тяжелым (Авенирова и др., 1964; Сытинский и Авенирова, 1966, 1968; Sytinsky, 1969b). Отсутствие существенных изменений в содержании ГАМК при действии перегрузок позволяет сделать заключение, что система ГАМК не является главным фактором, влияющим на состояние ц. н. с. в этих условиях.

ГЛАВА ШЕСТАЯ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГАМК И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

ТОКСИЧНОСТЬ ГАМК И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

ГАМК. Шоттен (Schötten, 1883), впервые синтезировавший ГАМК, показал, что ее подкожное введение кролику в дозе 0.15 г/кг не вызывало токсических симптомов. Впоследствии Робертс (Roberts a. Frankel, 1950) подтвердил, что инъекция 100 мг этой аминокислоты (мышь весом 20 г, в/бр) не показала признаков токсичности. LD_{100} для мышей при внутрибрюшинном введении ГАМК соответствовала 10 мг/г (Lang a. Oster, 1953). Величины LD_{50} ГАМК и ее производных показаны в табл. 5.

Таблица 5

Токсичность (LD_{50}) ГАМК и ее производных

Соединение	LD_{50}, г/кг	Подопытное животное	Способ введения	Источник
ГАМК	2.75	Мышь	в/в	Lightowler a. McLean, 1963
	4.95	»	в/бр	Sieroslawska, 1965
	5.0	»	»	Лапин и Хаунина, 1964
Амид ГАМК	1.8	»	»	Sieroslawska, 1965
ГОМК	1.7	Крыса	»	Laborit, 1964
	1.7	Мышь	»	Sprince et al., 1966
	3.73	»	»	Zakusov, 1965
	3.5—4.0	»	»	Лапин и Хаунина, 1964
	3.7	»	»	Митрофанов и др., 1964
БОГАМК	6.0	»	в/в	Hata, 1958
	8.8—8.9	»	»	Ильюченок и Вишцкий, 1964, 1965
	8.0—9.0	»	»	Лапин и Хаунина, 1964
БФГАМК	0.9	»	в/бр	Хаунина, 1968
	0.9	Крыса	»	Хаунина, 1964а
Амид БФГАМК	0.65	Мышь	»	Хаунина, 1968
ГАМК-холин	0.0035	»	—	Kuriaki et al., 1958
	0.008	»	в/бр	Gryglewski, 1963a
γ-Бутиролактон	0.8	»	»	Sprince et al., 1966
	1.1	»	»	Sieroslawska, 1965
Гомопантотеновая кислота	5.72	»	»	Nishizawa a. Kodama, 1966
Метиловый эфир ГАМК	1.3	»	»	Sieroslawska, 1965
	1.35	»	»	Sypniewska, 1966
γ-Бутиробетаин	0.48	»	в/в	Lightowler a. McLean, 1963
	2.7	»	п/к	Linneweh, 1929
	0.02	»	»	Hosein a. McLennan, 1959

Введение ГАМК (5—10 мг) в левый боковой желудочек бодрствующей кошки вызывало расслабление мускулатуры и замедление дыхания (Цзоу Ган, 1961). Интравентрикулярное введение мышам (150—250 мкг) также оказывало сильно выраженное депрессивное действие (Crawford, 1963). Внутрижелудочковая инъекция ГАМК (5 мг) собакам вызывала у них в течение 60—80 мин. состояние вялости, безразличия к окружающему и даже отсутствие интереса к пище. Зачастую развивались атаксия, кататония, саливация, птоз, мидриаз и вялость зрачковых рефлексов (Bhattacharya et al., 1964). Введение ГАМК (300 мг/кг, per os) кошкам снижало у них возбудимость и вызывало состояние довольства с повышенной склонностью к общительности, не устраняя проявления враждебности при оборонительных реакциях. Инъекция ГАМК (1.5 г/кг, в/в) оказывала депрессивное действие на поведенческие реакции цыплят с сохранением реакции на тактильные и звуковые раздражения и полной невосприимчивости к световым импульсам (Scholes a. Roberts, 1964; Scholes, 1965). Большие дозы ГАМК (8 г/кг, в/бр) вызывали более глубокое депрессивное действие: цыплята не могли стоять и только лежали. На ЭЭГ отмечали высоковольтные двуфазные спайки и медленные волны-веретена, периодически прерываемые изоэлектрической линией (Kramer a. Seifter, 1966).

В опытах на мышах ГАМК (1.82 ммоль/кг) лишь в малой степени потенцировала эффект пролонгирования наркотического действия этанола (Rosenfeld, 1960). ГАМК, ее лактам и γ-бутиролактон усиливали наркотическое действие гексенала, этанола, хлоралгидрата и аминазиновую кататонию у крыс (Sieroslawska, 1964). В свою очередь синаптическое торможение в мозге, вызванное ГАМК, продлевалось применением дилантина (Hart a. Marrazzi, 1958). ГАМК и ее производные (лактам и γ-бутиролактон) вызывали у крыс гипотермию (Лапин и Хаунина, 1964; Sieroslawska, 1965). Лишь большие дозы ГАМК (4—8 г/кг), превышающие более чем в 50 раз ее терапевтическую дозу, вызывали токсические эффекты, которые проявлялись в виде атаксии, в нарушении мышечного тонуса и угнетении зрачкового и корнеального рефлексов. При этом резко падало кровяное давление и наблюдалось нарушение дыхания, которое из частого и поверхностного вначале становилось затем редким. Смерть животного наступала от остановки дыхания.

БОГАМК. Эксперименты по токсическому действию БОГАМК показали, что летальная доза препарата (18 г/кг) более чем в 1000 раз превышает его терапевтическую дозу. При подкожном введении собакам БОГАМК в дозе 1 г/кг, которая в 128 раз больше терапевтической дозы, у животных полностью отсутствовали токсические явления, в частности атаксия. В опытах на мышах, которым ежедневно вводилась внутрибрюшинно БОГАМК, было обнаружено, что ее введение не вызывало каких-либо нарушений в поведении животных. Было отмечено отсутствие воздействия на содержание воды в ткани мозга (Higashi et al., 1960) и лишь некоторое повышение уровня натрия и свободных аминокислот в коре головного мозга (Inoue, 1960a). Инъекция БОГАМК морским свинкам (200 мг, в/в) способствовала временному повышению содержания глюкозы в крови (на 48%), которое спустя 30 мин. возвращалось к норме. На уровень глюкозы в ткани головного мозга БОГАМК влияния не оказывала (Asahina et al., 1959). Введение БОГАМК (500—600 мг/кг, в/бр) крысам не обусловливало изменений в их поведении, в ректальной температуре и содержании серотонина и норадреналина в мозге. Внутримозговая инъекция БОГАМК (30 мг/кг) оказывала незначительный седативный эффект и вызывала небольшое снижение ректальной температуры (на 2°) (Maccari a. Maggi, 1965). В опытах на мышах и морских свинках установлено отсутствие влияния введенной БОГАМК на элек-

тромиограмму и гемограмму (Hata, 1958). Исследование отечественного препарата БОГАМК (буксамин) (Ильюченок и Винницкий, 1963, 1965) подтвердило, что это соединение весьма малотоксично и введение его даже в больших количествах не вызывало побочных явлений. При этом существенных изменений в дыхании и температуре тела животных выявлено не было, а отмечено лишь умеренное гипотензивное действие.

БФГАМК. Изучение фармакологических эффектов БФГАМК на различных видах животных при различных путях ее введения в организм показало, что это соединение оказывает влияние на ц. н. с., обладая первичным подкорковым действием и вторичным кортикоплегическим эффектом, существенно отличным по своим свойствам от ГАМК (Лапин и Хаунина, 1964; Штарк и др., 1967). В дозах от 70 мг/кг и выше БФГАМК угнетала ориентировочную реакцию и двигательную активность, нарушала координацию движений и вызывала расслабление скелетных мышц, не влияя непосредственно на нервно-мышечную передачу (Лапин и Хаунина, 1964; Хаунина, 1964а, 1964в, 1965, 1968). После инъекции БФГАМК (50 мг/кг, в/в) животные становились вялыми, голова у них свисала, конечности расползались, а реакция на действие внешних раздражителей (света, звука, прикосновения) снижалась. Центральное релаксирующее действие БФГАМК проявлялось также в неспособности животных удерживаться на вращающемся стержне. Сопоставление доз БФГАМК, равноэффективных по гипотермическому эффекту у мышей, при внутрибрюшинном и внутрижелудочковом введении выявило, что инъекция в желудочек мозга мыши 1 мкг БФГАМК вызывает снижение ректальной температуры и при увеличении дозы эффект возрастает по силе и продолжительности. БФГАМК проникает в мозг в количестве, равном примерно 0.1% введенной дозы, что достаточно для проявления центрального релаксирующего действия (Маслова и Хаунина, 1963, 1965). При внутрибрюшинном введении БФГАМК мышам за 30 мин. до приема наркотиков (гексенала, хлоралгидрата, эфира) наблюдалось усиление наркотического действия этих веществ, которое проявлялось в уменьшении латентного периода, удлинении времени бокового положения, устранении стадии возбуждения и гиперкинеза, вызываемого ареколином и барбитуратами (Хаунина, 1964б). Согласно данным Усковой (1965, 1967), введение БФГАМК (100—300 мг/кг, в/бр) морским свинкам вызывало угнетение животных и выраженное уменьшение частоты дыхания. БФГАМК проявила также эффект удлинения и углубления нембуталового наркоза, общая длительность которого увеличивалась в основном за счет периода глубокого наркоза.

ГОМК. Введение ГОМК (250—1000 мг/кг, в/бр) не вызывало различий в нарастании веса у подопытных крыс по сравнению с контрольными животными (Митрофанов и др., 1964). Изучение влияния ГОМК на активность и токсичность различных наркотических и анальгетических веществ показало усиление их действия без повышения токсичности (Серебряков, 1963, 1964, 1965). Введение ГОМК мышам (150—250 мг/кг, в/бр) в 2—3 раза усиливало наркотическое действие гексенала и тиопентала и пролонгировало их наркотический эффект примерно в 7 раз. Аналгетическую активность морфина, промедола и фенадона ГОМК (250 мг/кг, в/бр, крысам) усиливала в 1.5—2.5 раза. Вместе с тем ГОМК даже несколько уменьшала токсичность гексенала и промедола. Действие ГОМК (100—250 мг/кг, в/в и 200—400 мг/кг, в/бр) на ц. н. с. проявлялось в угнетении спонтанной двигательной активности, в возникновении мышечной слабости, атаксии, в снижении ответа на раздражение и в нарушении рефлекса положения у мышей, крыс, кошек и кроликов. У мышей, кроме того, возникали подергивания и судороги, а у кроликов — миоклонус и кататония (Drakontides et al., 1962; Ban et al., 1967). У ненаркоти-

зированных кошек, крыс, мышей и цыплят ГОМК (250—500 мг/кг, в/бр) вызывала сонливость, переходящую в течение 15—30 мин. в сон, длящийся 1—3 часа. Пробуждение наступало в течение 10 мин. без каких-либо симптомов наркотического последействия. Рефлексы выпрямления и дыхания в этот период сохранялись, мигательная перепонка была полностью сокращена, но зрачки были чувствительны к изменению интенсивности света (Basil et al., 1964). Внутримозговое введение ГОМК (10 мг) также давало сходные седативные эффекты, но с быстрейшим их проявлением по сравнению с внутрибрюшинной инъекцией. Введение 4 мг ГОМК в хвостатое ядро уже через 10 мин. вызывало сон у кошек, инъекция же в гипоталамус в некоторых случаях давала лишь седативный эффект без развития сна (Roth et al., 1966). Крысы теряли рефлекс выпрямления, когда уровень ГОМК в мозге превышал 100 мкг/г (Guidotti a. Ballotti, 1968). ГБЛ у крыс (300—700 мг/кг, в/бр) и кроликов (500 мг/кг, в/в) вызывал наркоз, отличающийся от нормального физиологического сна, у голубя (300—600 мг/кг, в/м) — потерю мышечного тонуса (Perles a. Benda, 1961).

Вопрос о фармакологически активной форме (ГОМК или ГБЛ), оказывающей снотворное действие, является спорным. Предположение о том, что ГОМК превращается в мозге в ГБЛ, который обусловливает седативный эффект, было выдвинуто в работах Бессмана (Bessman a. Skolnik, 1964). Введение крысам ГОМК (500 мг/кг, в/бр) лишь через 2 часа приводило к ее накоплению в мозге (0.2 мкмоль/г), а к исходу 4-го часа ГОМК в тканях мозга уже не обнаруживается. ГБЛ, введенный в дозе 500 мг/кг, быстро накапливался в крови, сердце и почках, в мозге его концентрация достигала 2 мкмоль/г, и к 4-му часу еще сохранялась равной 0.37 мкмоль/г. Продолжительность сна у животных совпадала в основном с колебаниями в мозге уровня ГБЛ. Согласно данным Гиармана и Рота (Giarman a. Roth, 1964; Roth a. Giarman, 1965, 1966), введенный крысам ГБЛ (500 мг/кг, в/в) быстро проникал в мозг, где высокая концентрация (около 10^{-2} моль) достигалась в течение 1 мин., но затем из мозга ГБЛ быстро исчезал, превращаясь в плазме в ГОМК под действием фермента лактоназы. В опытах in vitro время превращения ГБЛ в ГОМК в плазме крыс было менее 2 мин. Симптомы депрессии появлялись лишь тогда, когда ГБЛ после гидролиза в крови вновь возвращался в мозг как активная ГОМК. Содержание ГАМК в мозге мышей при введении им ГБЛ (725 мг/кг, в/бр) не изменялось (Giarman a. Schmidt, 1963). При интрацистернальном введении крысам ГОМК почти немедленно развивалась депрессия вплоть до смерти от паралича дыхания. Введение ГБЛ непосредственно в мозг не вызывало угнетения нервной системы, что обусловлено отсутствием его превращения в ГОМК в тканях мозга. Следовательно, лишь ГОМК является ответственной за возникновение депрессии нервной активности в мозге и периферических нервных структурах, длительность которой непосредственно связана с концентрацией аниона ГОМК в мозге.

ГАМК-холин. Введение небольших доз ГАМК-холина (0.5—1.0 мг/кг) не оказывало заметного действия на состояние кроликов. Лишь введение 2 мг его выявляло спустя 30 сек. снижение частоты и амплитуды дыхания. В случае 4 мг/кг ГАМК-холина одновременно с проявлением цианоза наблюдались слюнотечение и отчетливый паралич мышц. Даже спустя 10 мин. кролик еще не был способен встать на ноги, но через 20 мин. депрессия дыхания и паралич скелетных мышц исчезали (Holmstedt a. Sjöqvist, 1960a). Кевитц (Kewitz, 1962) также отметил эффект подавления дыхания при введении ГАМК-холина. Введение ГАМК-холина (20—100 мкг) в желудочек мозга кошек обусловливало возникновение гиперсинхронизации ЭЭГ и развитие симптомов, напоминающих ка-

татонический ступор. Инъекция в трофотропные структуры (передний отдел гипоталамуса) усиливала корковую синхронизацию в результате блокирования холинергических рецепторов и проявления антихолинергического эффекта. В эрготропных структурах (гиппокамп и миндалевидное ядро) введение ГАМК-холина вызывало максимальное возбуждение, и его эффект соответствовал действию больших концентраций ацетилхолина (Gryglewski et al., 1965a, 1965b). Способность ГАМК-холина блокировать нервно-мышечные окончания и его медленный гидролиз в организме обусловливают в 100 раз большую его токсичность для мышей по сравнению с ацетилхолином (Takahashi et al., 1958, 1959a; Holmstedt a. Sjoqvist, 1960a, 1960b; Tabachnick, 1960; Gryglevski, 1963b, 1963c).

ГГМК. ГГМК обладает центрально-синаптическим действием, оказывая в отличие от ГАМК возбуждающий эффект на аксо-дендритные синапсы (Purpura et al., 1959). Вместе с тем ГГМК почти не изменяет начальный отрицательный пик и избирательно увеличивает отрицательную волну прямого коркового ответа. Под ее влиянием усиливается также отрицательный компонент транскаллозального ответа без изменения положительного компонента (Takahashi et al., 1961). Введение ГГМК в cisterna magna кролика (2.5—10 мг/кг) или кошки (20 мг/кг) вызывало через 10—17 мин. тонико-клонические судороги, а внутривенное ее введение (5—25 мг/кг) не оказывало судорожного эффекта (Jinnai et al., 1966).

γ-Бутиробетаин. Подкожное введение мышам препарата γ-бутиробетаина вызывало у них увеличение частоты дыхания, обильное слюно- и слезотечение, выделение мочи и кала и остановку сердца в диастоле (Linneweh, 1929). В дальнейшем токсическое действие γ-бутиробетаина с наличием отмеченных симптомов было подтверждено в опытах на мышах и на некоторых тест-пробах (Hosein a. McLennan, 1959). При этом было отмечено сходство действия этого препарата с эффектами ацетилхолина в торможении деятельности изолированного сердца лягушки, в снижении кровяного давления у кошки и стимуляции перфузируемого верхнего шейного ганглия. Инъекция кролику γ-бутиробетаина (100 мг) не вызвала у него развития явлений возбуждения или депрессии (Jinnai, 1965). Карнитин и его производные проявили способность к блокаде нервно-мышечного переноса. Этил-карнитин показал меньшую активность по сравнению с этил-γ-бутиробетаином, свидетельствуя о том, что β-OH-группа карнитина способствует ликвидации блокирующей активности. Дальнейшая эстерификация карбоксильного эфира карнитина увеличивала его холинергическую активность (Hosein et al., 1967).

Относительно фармакологических свойств других производных ГАМК имеются лишь отрывочные сведения. Не найдено отклонений в организме крыс после 6 месяцев ежедневного введения им гомопантотеновой кислоты (1—2 г/кг), которая в основном выделялась без изменений с мочой (Nishizawa a. Kodama, 1966). Алкильные производные 2.4-диаминомасляной кислоты обладали низкой активностью и не оказывали заметного влияния на рост молодых крыс (Laliberte a. Berlinguet, 1962). Значительное угнетение подвижности мышей отмечено при введении этилового эфира ГАМК, который снижал температуру тела у крыс и мышей на 2—8°, а также стимулировал сокращение кишечника кролика, крысы и морской свинки, не влияя на нервно-мышечную проводимость и на спинальные рефлексы. Кроме того, это производное ГАМК потенцировало действие барбитуратов и морфина и пролонгировало анестезию хлоралгидратом, амиталом натрия и этанолом (Sypniewska, 1966).

Сравнительные исследования производных ГАМК позволили установить ряд зависимостей между их химическим строением и фармакологической активностью. Для проявления фармакологической активности необходимы амино- и карбоксильная группы. Оптимальным для тормоз-

ного эффекта является расстояние между этими группами в 4 или 3 атома углерода. Для активности важны также соотношение анионного и катионного зарядов и стереоконфигурация молекул (Curtis a. Watkins, 1960a, 1960b, Takahashi et al., 1960, 1961b; Inonye, 1962; Kita et al., 1963; Хаунина и Прахье, 1964).

ГАМК И ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Проявление эффектов ГАМК на функциональную деятельность нервной системы непосредственно связано с проникновением ее через ГЭБ, который осуществляет активный перенос веществ из мозга в кровь и обратно, причем скорость первого процесса выше, чем второго. Общая скорость проникновения какого-либо химического соединения в мозг зависит как от исходных химических свойств молекулы данного вещества, так и от его участия в динамике биохимических процессов мозга.

В отношении проникновения ГАМК через ГЭБ в мозг существуют противоречивые данные. Введение мышам ГАМК (0.5 мг/г, в/бр) не отражалось на ее содержании в мозге. Ежедневная инъекция 0.3 мг/г ГАМК в течение недели также не оказала влияния на ее содержание в мозге мышей (Kadzuaki, 1961a). Введение ГАМК (500 мг/кг, в/бр) крысе вызывало быстрое ее появление в крови, почках, печени и мышцах. Наибольшая концентрация введенной ГАМК обнаруживалась в плазме, содержание же ГАМК в мозге не изменялось. Сходные наблюдения по содержанию ГАМК в крови были получены при ее оральном и внутривенном введении (200 мг/кг) наркотизированным кошкам и ненаркотизированным кроликам. Даже троекратное увеличение содержания ГАМК в крови не сказывалось на ее уровне в мозге (Van Gelder a. Elliott, 1958). В СМЖ ГАМК также не проникала (Маслова и Розенгарт, 1964). Слабое прохождение ГАМК в количестве, составляющем лишь 3% такового, которое имело бы место в случае свободной ее диффузии, показано также для аксона кальмара (Hoskin a. Rosenberg, 1965).

При введении очень больших доз ГАМК (600 мг/кг, в/в) ее содержание в промежуточном и среднем мозге кроликов повышалось, оставаясь неизменным в продолговатом мозге и мозжечке (Fox a. Shan, 1964; Wiechert a. Schröter, 1964). В наших опытах (Маслова и Сытинский, 1967) было изучено проникновение ГАМК в мозг у нормальных крыс и у группы крыс при действии на них перегрузок, а также у группы крыс со «звонковой» эпилепсией (модель судорожного состояния). Парэнтеральное введение ГАМК (в/бр) подтвердило плохую проницаемость ГЭБ у всех групп крыс. Даже введение такой большой дозы, как 500 мг/кг, не сказывалось на уровне ГАМК в мозге контрольных и «звонковых» крыс. Только увеличение вводимой дозы ГАМК в 2 раза повышало ее содержание в мозге на 30%. Применение сильных перегрузок (25 g), нарушающих нормальное функционирование ГЭБ, также повышало проникновение ГАМК в мозг примерно в 2 раза. Активность ферментов обмена ГАМК при парэнтеральном введении больших ее доз оставалась в пределах нормы. ГАМК плохо проникала в мозг крыс и с генетически неполноценной ц. н. с. («звонковая» эпилепсия); только при очень больших дозах введения (1000 мг/кг) отмечено увеличение уровня ГАМК в мозге на 30%. Введение ГАМК вслед за судорожным приступом также не увеличивало концентрацию ГАМК в мозге. Подтверждением отмеченных фактов являются опыты с введением внутривенно или орально больших доз ГАМК-C^{14}, которые показали незначительное ее включение в ткань мозга мышей (Kadzuaki, 1961a). У крыс наибольшая радиоактивность обнаруживалась в моче, значительные количества — в печени и полное отсутствие — в мозге. При внутрибрюшинном введении ГАМК-C^{14} около

90—95% радиоактивности было найдено в выдыхаемом CO_2 и 3—6% — в моче (Wilson et al., 1959; Tsukada et al., 1960a; Yamamoto et al., 1961). В работе Мори и Косака (Mori a. Kosaka, 1961) было обнаружено лишь небольшое проникновение ГАМК-C^{14} (в/в) через ГЭБ, поскольку ее удельная активность в мозге мышей достигала максимума в течение первых 10 мин. и далее очень медленно снижалась, составляя не более 2% от удельной активности других органов. Изучение проницаемости ГЭБ в отношении ГАМК методом артерио-венозной разницы (Бунятян и др., 1965; Казарян и Гулян, 1966) показало, что ГАМК, введенная интракаротидно, в кратчайшее время покидала мозг через венозную систему, причем степень выделения ее мозгом значительно превышала количество ГАМК, притекающей в мозг. Авторы предполагают, что ГАМК проникает через ГЭБ, но благодаря ее усиленному выделению из мозга общее содержание ГАМК не претерпевает заметных изменений. Внутрибрюшинная инъекция ГАМК-C^{14} показала в первые минуты после введения наличие в ткани мозга достаточно высокой удельной активности ГАМК при неизменности ее общего количества (Казарян, 1968). Физиологические эксперименты подтверждают, что ГАМК неспособна проходить через ГЭБ при нормальных условиях его функционирования. Введение ГАМК (30—50 мг/кг, в/в) кошкам и кроликам без наркоза не вызывало ни фармакологических, ни электрофизиологических эффектов в ц. н. с. Только в случае нарушения целостности ГЭБ и увеличения его проницаемости ГАМК оказывала действие, сходное с ее местным применением. Появление значительных электрофизиологических изменений в районах коры с увеличенной сосудистой проницаемостью показано с одновременным быстрым увеличением содержания ГАМК в мозге (Purpura et al., 1957, 1958a, 1958b, 1959; Purpura, 1960). Сходные результаты были получены в лаборатории Эллиота (Strasberg a. Elliott, 1967; Strasberg et al., 1967). Анализ ЭКоГ выявил появление эпилептиформной активности в месте повреждения ткани мозга кошек, вызванного замораживанием с помощью хлорэтила. Последующее измерение радиоактивности после внутривенного введения ГАМК-C^{14} показало, что в области замораживания радиоактивность была значительно выше, чем в остальных отделах мозга. Одновременно с этим было обнаружено снижение эпилептиформной активности под влиянием проникновения ГАМК в пораженные участки мозга, где она действовала как фактор, угнетающий активность нейронов. Центральные эффекты ГАМК были получены при ее внутривенном введении в случае предварительного применения дилантина (дифенил-гидантоинат), который увеличивал проницаемость ГЭБ. При введении 0.05 мг/кг ГАМК в сонную артерию наркотизированной кошки было также обнаружено изменение функциональной деятельности ц. н. с., связанное с проникновением ГАМК в мозг (Marrazzi et al., 1958). Подобное ее проникновение обусловлено, по-видимому, изменением проницаемости ГЭБ вследствие наркоза.

Физиологические эксперименты свидетельствуют об изменении эффекта действия ГАМК на кору мозга в соответствии с возрастом животного и сформирования у них ГЭБ. У котят в возрасте от нескольких часов до 2—3 недель наблюдали временное изменение проницаемости ГЭБ как при единичной инъекции ГАМК (100—150 мг/кг) спустя 30—40 мин. после обнажения коры, так и после предварительного введения ГАМК в дозе 300—400 мг/кг. При этом отмечали преходящее исчезновение аксо-дендритных постсинаптических потенциалов возбуждения, вызываемых прямым раздражением коры или раздражением латерального таламуса (Purpura a. Carmichael, 1960; Purpura, 1960). Джавришвили (1963а) обнаружил эффект ГАМК на транскаллозальные и периферические потенциалы новорожденных котят и щенят с установлением ее действия как на денд-

риты, так и на сому нейрона. Чешские исследователи (Myslivečeк et al., 1965) регистрировали спонтанную активность у крыс и собак от первых часов жизни до полного созревания. Они полагают, что противоположные эффекты у новорожденных и взрослых животных являются результатом процесса миелинизации, бурно протекающего в переходный период. Внутривенное введение ГАМК вызывало сон у птенцов (до 2-дневного возраста), но такого эффекта уже не было при сформированном ГЭБ (у петушков старше 4 недель) (Kobrin a. Seifter, 1966). Внутрибрюшинное введение ГАМК цыплятам в первые дни их постнатального развития оказывало возбуждающее действие (Sisken et al., 1961). Резкое возбуждение двигательной активности с нарушением координации наиболее отчетливо было выражено при внутрибрюшинном введении ГАМК новорожденным мышам и крысам. Этот эффект с возрастом постепенно ослабевал и полностью исчезал у мышей после 9—10, а у крыс — после 12—15 дней постнатального развития. Изучение степени проникновения ГАМК в мозг крыс в онтогенезе показало, что в первые дни жизни, когда ГЭБ еще плохо функционирует, ГАМК попадает в мозг (при дозе введения 500 мг/кг) в значительных количествах (уровень ГАМК возрастает почти [redacted] 3 раза). По мере созревания функции ГЭБ проникновение ГАМК в мозг все более снижается, и на 16—17-й день постнатального развития практически отсутствует. Даже при дозе введения ГАМК, равной 1 г/кг, в мозг проникает только 0.02—0.03% от этой дозы (Маслова и Хаунина, 1967). По-видимому, этим объясняется отсутствие изменений в активности ферментов обмена ГАМК в мозге при введении больших ее доз в организм, поскольку функцию защиты мозга от ее проникновения выполняет непосредственно ГЭБ.

Более детальное исследование взаимосвязанности между ГЭБ [redacted] ГАМК показало ограниченное прохождение ГАМК из крови в паренхиму и СМЖ (Lajtha, 1962, 1967; Blasberg a. Lajtha 1965). ГАМК-C^{14}, подведенная к мягкой мозговой оболочке, обнаруживалась лишь [redacted] наружном слое паренхимы мозга. Введение радиоактивной ГАМК в желудочки мозга кошки выявило наличие барьера, препятствующего ее проникновению в глубокие слои мозга, поскольку основная ее масса локализовалась в околожелудочковой ткани не глубже 3—4 мм от стенки бокового желудочка (Levin et al., 1965, 1966a, 1966b; Nogueira et al., 1965). Наличие процесса обмена ГАМК между СМЖ [redacted] перивентрикулярной паренхимой без увеличения ее количества в мозге, по-видимому, объясняется неспособностью ГАМК продвигаться между клетками паренхимы мозга и неспособностью проникать [redacted] ткань мозга с большей скоростью. Ван Гельдер (Van Gelder, 1965, 1966) высказал предположение, что клетки, соприкасающиеся с кровью или СМЖ, обладают повышенной активностью ГАМК-Т и дегидрогеназы ЯПА, составляя ГЭБ, препятствующий проникновению ГАМК в ц. н. с. Вследствие этого введение АОУК (40 мг/кг, в/бр), а затем ГАМК вызывало нарушение двигательной функции и снижение болевой чувствительности у животных, свидетельствуя о проникновении ГАМК через ГЭБ, поскольку подобные симптомы отсутствовали при введении одной ГАМК. Однако в дальнейшем было показано, что АОУК, резко угнетая активность ГАМК-Т и усиливая [redacted] 4 раза синтез ГАМК, обусловливала тем самым у животных нарушение координации движений вплоть до проявления судорог. Введение дополнительных количеств ГАМК в этот период не влияло существенным образом на ее уровень в ткани мозга, подтверждая отсутствие проникновения экзогенной ГАМК в мозг (Van Gelder, 1966).

В настоящее время затруднительно дать правильную оценку данным о проникновении ГАМК через ГЭБ. Судить об этом лишь по ее уровню в целом мозге, по-видимому, нельзя, так как неизменность содержания

ГАМК в целом мозге при ее парэнтеральном введении не исключает возможность сдвигов в ее концентрации в небольших по объему, но функционально значимых отделах мозга. Проявление центральных эффектов ГАМК при введении ее различными путями может объясняться изменением ГЭБ, вызванным действием ряда факторов: наркоза, опосредованного действия через периферические рецепторы, повышения проницаемости при судорогах и т. п. По-видимому, в отношении ГАМК проявляется общая закономерность устройства ц. н. с., заключающаяся в активном противодействии ГЭБ поступлению извне тех веществ, которые в процессе эволюции приобрели особенно важную биологическую роль в функции мозга.

ДЕЙСТВИЕ ГАМК НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ

Сердечно-сосудистая система. Сердечно-сосудистые эффекты внутривенного введения ГАМК чрезвычайно сложны. У ненаркотизированных и наркотизированных животных ГАМК вызывает кратковременное падение

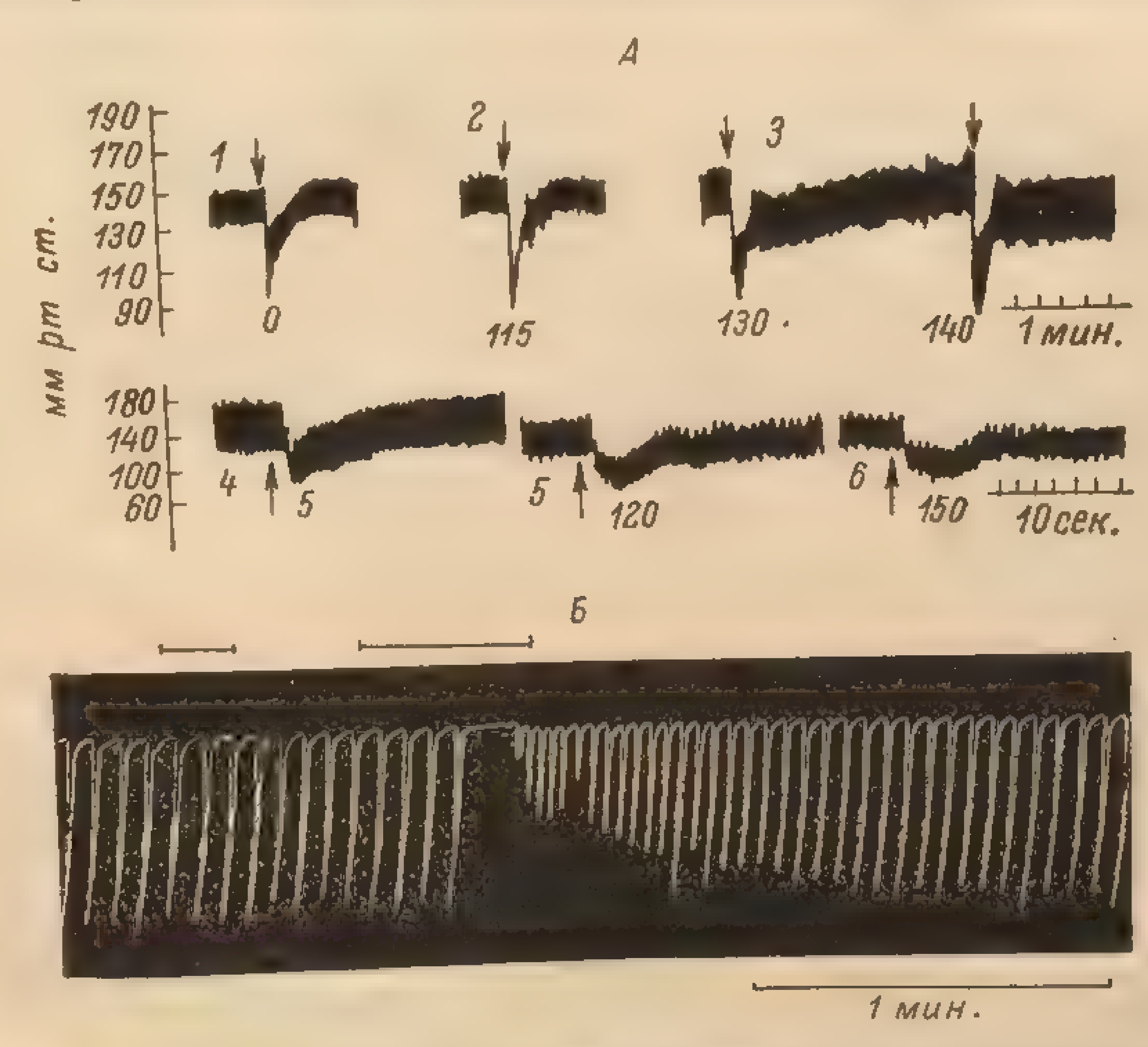


Рис. 5. Эффект ГАМК на кровообращение собак (Elliott a. Hobbiger, 1959).

А — изменение систолического давления (собака весом 15.2 кг, тиопенталовый наркоз). *Верхняя* осциллограмма получена с помощью ртутного манометра, *нижняя* — с помощью сфигмоманометра. *1, 2, 4* и *5* — эффект ГАМК (0.03 мг/кг, в/в); *3* и 6 — эффект ГАМК (0.3 мг/кг, в/в). *Цифры ниже индивидуальных отметок* — время инъекции в минутах. *Б* — депрессия дыхания при введении ГАМК (3 мг/кг, в/в) (собака весом 10.7 кг, тиопенталовый наркоз). Момент введения ГАМК указан *стрелкой*.

кровяного давления и возбуждение дыхания (Terashi, 1958; Yamazaki, 1959). Полагают (Chiosa a. Haulica, 1960), что действие ГАМК на сердечно-сосудистую систему носит преимущественно периферический характер и связано с блокирующим действием на симпатические окончания в артериоло-капиллярных областях. Гипотония является следствием сни-

жения вазомоторного тонуса. Депрессорный эффект ГАМК, проявляющийся у кроликов в падении кровяного давления, брадикардии и уменьшении частоты дыхания, может быть снят введением тетраэтиламмония, гексаметония или прокаина, т. е. соединениями, вызывающими блокаду периферических ганглиев (Takahashi a. Tibe, 1955; Takahashi, 1958). Изучение действия ГАМК на кровяное давление и дыхание у животных показало значительные видовые различия. У собак ГАМК вызывала падение систолического давления на 24—40% с заметной брадикардией

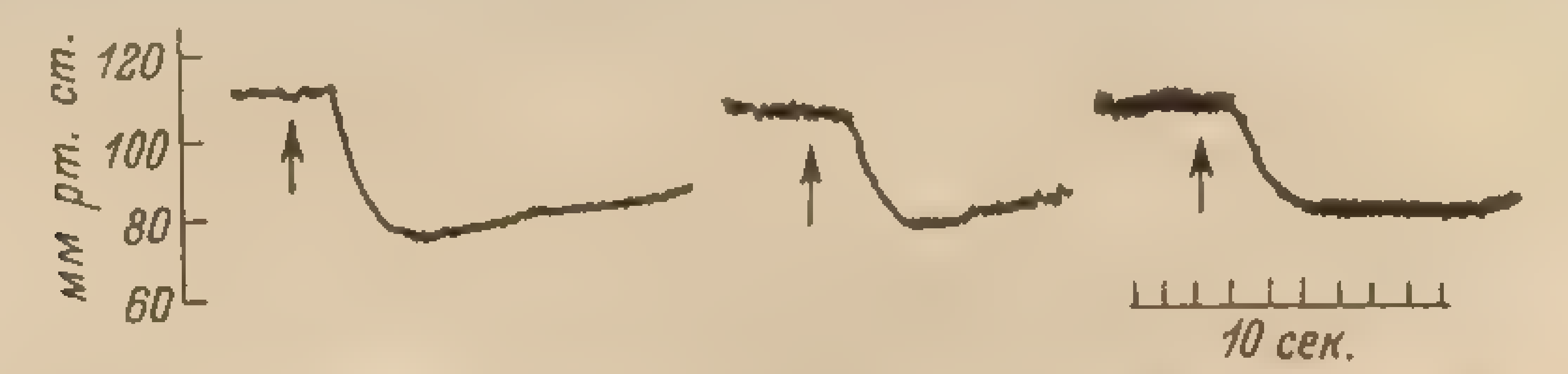


Рис. 6. Эффекты введения ГАМК на кровообращение кролика (Elliott a. Hobbiger, 1959).

Вес кролика — 1.9 кг; уретановый наркоз. Инъекции (1 мг/кг, в/в), указанные *стрелками*, сделаны через 30 мин.

и нарушением дыхания (рис. 5). Двусторонняя ваготомия уменьшала, но не снимала эту реакцию. У кроликов (рис. 6) и кошек (рис. 7) также отмечалось падение кровяного давления, но без брадикардии. Внутрицистернальные инъекции ГАМК давали незначительные изменения кровяного давления и дыхания, свидетельствуя о периферическом действии ГАМК на сосудистый тонус (Elliott a. Hobbiger, 1959). Внутрицистернальное введение ГАМК (1 мг) кроликам вызвало более глубокое и длительное

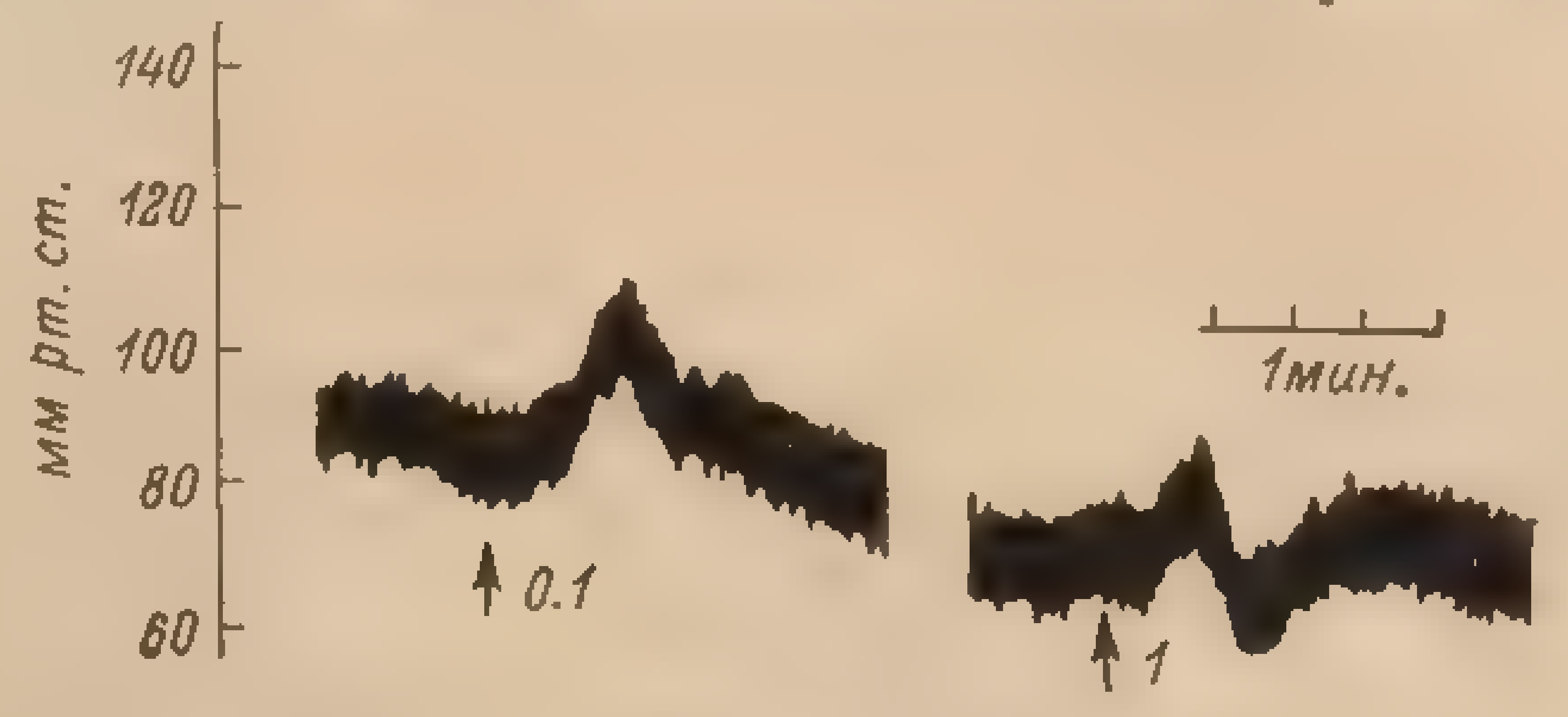


Рис. 7. Действие ГАМК на кровяное давление кошек (Elliott a. Hobbiger, 1959).

Вес кошки — 2.5 кг; хлоралозовый наркоз. Инъекции (0.1 и 1 мг/кг, в/в), указанные *стрелками*, сделаны через 30 мин.

снижение артериального давления, чем ее внутривенная инъекция (Takahashi et al., 1962). Гипотензивный эффект ГАМК, действующий на депрессорные зоны продолговатого мозга, устранялся предварительным введением атропина (2.5 мг/кг). Внутривенное введение ГАМК (Takahashi et al., 1958, 1959a) оказывало двойственный эффект на кровяное давление у кроликов, собак и кошек. Депрессорное действие наиболее сильно было выражено у кроликов и слабее всего — у кошек, а прессорное действие наиболее сильно у кошек и слабее всего — у кроликов. Степень прессорного и депрессорного эффекта у собак была средней по сравнению с таковыми у кроликов и кошек. Этот эффект повышения кровяного давления, вероятно, обусловлен действием ГАМК на высшие отделы ц. н. с., так как прессорный эффект уменьшался в условиях наркоза и совсем исчезал после децеребрации. У кошек в условиях хлора-

лозного наркоза введение ГАМК (300 мг/кг, в/в) вызывало небольшое, но длительное повышение артериального давления и не оказывало влияния на прессорную реакцию на пережатие сонных артерий (Basil et al., 1964). Иные результаты были получены в исследованиях Романовского (Romanowski, 1959, 1962). Внутривенное ведение ГАМК кошкам под хлоралозовым наркозом вызывало падение кровяного давления с одновременным усилением дыхания. Этот эффект усиливался после двусторонней ваготомии или введения эзерина и подавлялся атропином. На основании полученных данных по изучению механизма гипотензивного эффекта ГАМК Романовский высказал предположение о том, что ее действие на кровяное давление осуществляется вследствие повышения чувствительности рецепторов к ацетилхолину, гипотензивное действие которого усиливается в результате предварительного введения ГАМК. Автор полагает также, что ГАМК участвует в процессе образования или активации в нервной системе ацетилхолина или ГАМК-холина. Вместе с тем им же было показано, что в гомогенате головного мозга крысы ГАМК не стимулирует освобождение ацетилхолина (Romanowski a. Janota-Lukaszewska, 1962).

В опытах на собаках под хлоралозовым или пентобарбиталовым наркозом внутривенное введение ГАМК (0.04—0.64 мг/кг) показало очень кратковременное падение кровяного давления и возбуждение дыхания. При денервации эффект, обусловленный ГАМК, возрастал (Stanton a. Woodhouse, 1960). У наркотизированных кроликов, собак и кошек ГАМК вызывала снижение кровяного давления при перерезке шейных симпатических, блуждающих, депрессорных и синусовых нервов, а также у децеребрированных животных. Понижение давления наступало скорее и продолжительность его была больше при цистернальном введении, чем при внутреннем. При введении в позвоночную артерию депрессорное действие развивалось раньше, чем при инъекции в сонную артерию или наружную яремную вену (Takayasa, 1956). Введение тетраэтиламмония (5 мг/кг) или новокаина снимало депрессивный эффект ГАМК, однако возбуждение дыхания после этого не снималось. На основании приведенных данных высказано предположение, что гипотензивное действие ГАМК осуществляется путем влияния на периферические хеморецепторы (Stanton a. Woodhouse, 1960; Stanton, 1963) или на сосудодвигательный центр продолговатого мозга и нейроны мозгового ствола (Takahashi et al., 1958, 1959a, 1959b; Bhargava et al., 1964). Однако большинство фактов свидетельствует о том, что эффект ГАМК на кровяное давление имеет периферическое происхождение и связан с блокадой ганглиев. Так, пороговые дозы ГАМК для внутривенных инъекций оказались неэффективными при ее введении в желудочки мозга (Stanton a. Woodhouse, 1960; Stanton a. Evans, 1960). Кроме того, введение ГАМК в желудочки мозга или в позвоночную артерию в опытах с перекрестным кровообращением также давало падение кровяного давления с латентным периодом в 25—30 сек. При введении ГАМК в артерию или вену ноги собаки-реципиента ее кровяное давление быстро понижалось, в то время как у собаки-донора изменялось мало. Обратная зависимость выявилась при инъекции ГАМК в головную часть тела собаки-реципиента, когда кровяное давление собаки-донора на короткое время быстро снижалось, а у собаки-реципиента не изменялось или даже немного повышалось (Сюй Кэ, 1962). В свою очередь центральное сосудорасширяющее действие ГАМК подтверждается возникновением гипотензии как аппликацией ГАМК на продолговатый мозг, так и ее введением интрацистернально или прямой микроинъекцией в зону продолговатого мозга, связанную с центральным контролем кровяного давления. Введение ваготомированным кошкам с искусственным дыханием ГАМК (2.5—10 мг/кг, в/в и

в позвоночную артерию) не изменяло кровяного давления и прессорных реакций на пережатие сонных артерий (Bhargava et al., 1964).

Изучению механизма влияния ГАМК на сердечно-сосудистую систему посвящены работы армянских исследователей (Мирзоян и Акопян, 1964, 1965, 1966, 1967; Акопян и Габриелян, 1967; Мирзоян и Бороян, 1967), которые показали, что ГАМК усиливает мозговой кровоток, уменьшает тонус сосудов мозга и понижает артериальное давление. Угнетающее действие ГАМК на течение рефлекторных реакций с интероцепторов, по мнению Мирзояна, обусловлено ее влиянием на центральные синаптические образования интероцептивных рефлекторных дуг. Влияние хеморефлексов с рецепторов сосудов уха на кровяное давление предотвращалось лишь в условиях перерезки спинного мозга и разобщения верхних отделов ц. н. с. с нижележащими образованиями. Продолжительное введение ГАМК (1 г в день в течение 2 месяцев) не оказывало влияния на состояние нормальных крыс и не вызывало у них никаких изменений артериального давления. Но введение ГАМК (30—50 мг в день) крысам с почечной гипертонией снижало артериальное давление, причем гипотензивное действие ГАМК продолжалось в течение недели после прекращения введения препарата (Takahashi et al., 1961a).

У человека внутривенная инъекция 5—100 мг ГАМК вызывала быстро проходящее затруднение дыхания без изменения уровня кровяного давления. Однако большие дозы ГАМК приводили к падению кровяного давления и кратковременной брадикардии. Введение небольших доз ГАМК (1—3 мг/кг) здоровым людям вызывало некоторые побочные явления (кратковременная тахикардия и ряд субъективных ощущений), но существенно не влияло на уровень артериального давления. У обезьян введение ГАМК (200—450 мг/кг) не вызывало каких-либо нарушений в деятельности периферических органов (Elliott a. Hobbiger, 1959).

Структурные аналоги ГАМК также влияют на сердечно-сосудистую систему. БОГАМК обладала сходным с ГАМК эффектом, обусловливая развитие гипотонической фазы при подкожном введении. Ее инъекция в вену или СМЖ собаки вызывала быстропроходящее повышение кровяного давления с последующим более длительным падением. Поскольку введение БОГАМК сильнее всего проявлялось при введении в СМЖ, то очевидно, что гипотензивный ее эффект обусловлен влиянием на сосудодвигательный центр (Yoshikawa, 1961; Takahashi et al., 1965). В опытах с термоэлектрическим измерением объемной скорости кровотока в сосудах отдельных участков серого и белого вещества усиление кровоснабжения мозга под влиянием БОГАМК обнаруживалось лишь после определенного латентного периода (Мирзоян и Акопян, 1965).

Введение ГАМК-холина (0.1 мл 0.01 моль раствора) вызывало легкое, но сравнительно продолжительное падение кровяного давления (Kuriaki et al., 1958). У кошек ГАМК-холин (30 мкг/кг), подобно ГАМК, вызывал падение кровяного давления, однако у кроликов, наркотизированных хлоралозой, повышал его. При дозе ГАМК-холина больше чем 100 мкг/кг после падения артериального давления происходило его повышение, а при большем увеличении дозы наступало резкое угнетение дыхания и тремор (Gryglewski, 1963b).

Сосудорасширяющие эффекты БФГАМК в опытах с перфузией головного мозга были кратковременными в отличие от продолжительного действия ГАМК (Мирзоян и Акопян, 1965). У людей прием БФГАМК (5—15 мг/кг) не изменял артериального давления и дыхания (Хаунина, 1964а). Введение кошкам и кроликам β-аланина показало лишь слабо выраженное действие на сердечно-сосудистую систему (Мирзоян и Акопян, 1965). У наркотизированных собак β-аланин препятствовал гипотензивному эффекту ГАМК (Stanton a. Evans, 1960).

Метиловый эфир ГАМК имел сильное гипотензивное действие, которое уменьшалось введением атропина. По мнению Такахаши (Takahashi et al., 1965), гипотензивные эффекты эфиров ГАМК обусловлены периферической природой.

У наркотизированных кошек ГОМК (200 мг/кг, в/в) вызывала слабое падение кровяного давления, которое через 2—3 мин. восстанавливалось. У собак, которым за 15 мин. до зажатия передней нисходящей коронарной артерии вводили в течение 3 мин. ГОМК (4—8 г, в/в) наблюдали уменьшение на 25% частоты сердцебиений и повышение артериального давления. Данные ЭКГ этих собак показали кратковременное удлинение $Q—T$ и увеличение негативности волны T под влиянием ГОМК (Sanchez-Hernandez et al., 1966). ГОМК не оказывала воздействия на атрио-вентрикулярное проведение и на степень и величину некроза миокарда, возникающего от зажатия коронарной артерии. Возможно, что действие ГОМК связано с высвобождением катехоламинов и одновременной блокадой β-адренорецепторов. Однако в сочетании с карнитином ГОМК влияла на обмен миокарда посредством снижения температуры, при которой происходила остановка его сокращений, что было показано в опытах по изучению сократительной способности изолированного уха, сердца кролика при гипотермии (Reynier, 1963). В малых дозах ГОМК урежала дыхание с увеличением его амплитуды, а в больших дозах (800—1000 мг/кг) вызывала апноэ (Lamarche et al., 1964, 1965). При аноксии, вызванной введением d-тубокурарина (15 мг/кг; в/бр), ГОМК (500 мг/кг, в/бр, за 30 мин. до аноксии) способствовала продлению сердечной деятельности у куриризованных мышей. Тироксин, 2,4-динитрофенол и цианистый калий уменьшали ее защитное действие (Herold et al., 1961). Уже первое применение ГОМК для наркоза (Laborit a. Kind, 1961) показало, что при этом замедляется пульс, стабилизируется кровяное давление и не изменяется дыхание. Наблюдение за динамикой реоэнцефалограммы во время наркоза ГОМК (70 мг/кг, в/в) показало, что введение ГОМК существенно не отражается на кровенаполнении сосудов головного мозга. Уменьшение кровотока мозга происходило лишь за счет снижения частоты пульса (Плохой и др., 1967). Одним из основных преимуществ ГОМК является способность стабильно поддерживать артериальное давление, кратковременное снижение которого с последующим быстрым восстановлением отмечалось лишь в момент комиссуротомии. У больных с исходной тахикардией наблюдали замедление сердечного ритма в результате введения ГОМК (Долина и Птушкина, 1966; Зольников и др., 1966; Лакоза, 1966). По данным Сафоновой и др. (1967), при наркозе ГОМК артериальное давление сохранялось на исходном уровне даже в момент комиссуротомии. У большинства больных была отмечена наклонность к брадикардии (70—80 ударов в минуту) при наркозе ГОМК. Японские исследователи (Idsava et al., 1966), наблюдавшие понижение систолического давления при наркозе закисью азота, показали, что внутривенное введение ГОМК устраняло гипотензию.

Дыхание. Эффекты ГАМК на дыхание так же сложны, как и ее действие на сердечно-сосудистую систему. По-видимому, это обусловлено взаимосвязанностью центральных эффектов с депрессией чувствительности рецепторов растяжения легких.

Опытами на кошках было показано, что внутривенная инъекция ГАМК оказывает ингибирующее действие на рефлексы растяжения в легких (Schneider et al., 1961). Введение ГАМК (10 мг/кг, в/в) вызывало увеличение объема вдыхаемого и остаточного воздуха, однако это не сопровождалось усилением импульсов с рецепторов растяжения легких. Увеличение объема легких рассматривалось как компенсаторная

реакция на пониженную чувствительность инспираторных вагусных волокон. Ваготомия не уменьшала объема вдыхаемого воздуха, но препятствовала увеличению остаточного воздуха. После одновременной перерезки вагуса и удаления каротидных синусов влияние ГАМК на дыхание и импульсацию с рецепторов растяжения подавлялось (Schneider et al., 1962). Для выяснения возможности периферического действия ГАМК на дыхание путем изменения рефлекса Геринга-Брейера Дракontидес (Drakontides, 1960) исследовал потенциалы действия активных на вдохе медленно адаптирующихся рецепторов растяжения, регистрируя афферентную импульсацию в периферическом отрезке пучка волокон блуждающего нерва. По всей вероятности, непосредственная дыхательная реакция на ГАМК (медленное поверхностное дыхание, длившееся несколько секунд) не была связана с рецепторами легких (Drakontides, 1960). Интрацистернальная инъекция собакам ГАМК (1—2 мг/кг) резко уменьшала их реакции дыхания на 10%-ю CO_2 вследствие возникновения вагального блока (Brassfield a. Sealby, 1961).

Относительно влияния производных ГАМК на дыхание сведений в литературе почти не имеется. БФГАМК (5—15 мг/кг) не изменяла у людей дыхания (Хаунина, 1964а). Этиловый эфир ГАМК (150 мг/кг) стимулировал дыхание, но увеличение его дозы угнетало дыхание вплоть до остановки (Sypniewska, 1966). Результаты спирографического контроля свидетельствовали о благоприятном влиянии ГОМК на внешнее дыхание. Дыхательный объем несколько увеличивался, а частота дыхания уменьшалась. В минутном объеме дыхания значительных изменений не было. Жизненная емкость легких увеличивалась на 10%. Под влиянием ГОМК улучшалось легочное кровообращение с нормализацией перфузионно-вентиляционного соотношения (Лакоза, 1966; Сафонова и др., 1967).

Симпатические ганглии. В лаборатории Такахаши (Takahashi et al., 1961b) действие ГАМК изучали на изолированной подвздошной кишке морской свинки, кролика и кошки. В ряде опытов ГАМК (10—12 мкг/мл) вызывала стойкое повышение тонуса подвздошной кишки или оказывала расслабляющее действие на него, а иногда кратковременно повышала тонус без последующего расслабления. Подвздошная кишка морской свинки и кошки обладала одинаковой чувствительностью к действию ГАМК, а подвздошная кишка кролика была менее чувствительна. Флори (Florey, 1954) показал антагонизм ГАМК с ацетилхолином на кишке морской свинки. Хоббигер (Hobbiger, 1958a) подтвердил действие ГАМК на кишку морской свинки и установил антагонизм ее действия в торможении перистальтики с никотином, гистамином и серотонином. Эффект подавления ГАМК стимулирующего действия ацетилхолина, 5-окситриптамина, никотина и гистамина на подвздошную кишку морской свинки был отчетливо показан Такахаши (Takahashi et al., 1961c).

Исследованиями Хоббигера (Hobbiger, 1958b) была выявлена видовая специфичность в действии ГАМК на гладкую мускулатуру. Наиболее четкий антагонистический эффект ГАМК был выражен на кишке морской свинки, на кишке кролика эффект ГАМК был кратковременным и на кишке крысы — совсем незначительным. Эти наблюдения были подтверждены опытами Флори и Мак-Леннана (Florey a. McLennan, 1959). На свежий препарат подвздошной кишки морской свинки ГАМК (5 ммоль) почти не оказывала действия (Hobbiger, 1958a; Inouye et al., 1960), но у «старых» препаратов она вызывала как стимуляцию, так и депрессию. Эти противоположные эффекты блокировались атропином и диэтиламидом лизергиновой кислоты. ГАМК в дозе 100 мг/мл вызывала быстрое сокращение и последующее расслабление подвздошной

кишки морской свинки (Lightowler a. McLennan, 1963), а в концентрации $10^{-3}-10^{-6}$ моля уменьшала стимулирующий эффект ацетилхолина, никотина, гистамина и 5-окситриптамина (Hobbiger, 1958a, 1958b; Florey a. Mclennan, 1959; Inouye et al., 1960). В дозе 1 мг/мл ГАМК не имела эффекта на сокращения подвздошной кишки морской свинки, обусловленные ацетилхолином или электрическим током (Basil et al., 1964). Однако в работе Умрата и Гралерта (Umrath a. Grallert, 1967) приведены данные о торможении ГАМК сокращений изолированной кишки морской свинки, вызванных гистамином, ацетилхолином и ареколином. ГАМК не оказывала действия лишь на эффект серотонина. Тормозящее действие ГАМК снималось атропином, скополамином, стрихнином, бруцином и пикротоксином. Психоаналептики и галюциногены в малых дозах также блокировали эффект торможения ГАМК. Наибольшая эффективность ГАМК была обнаружена в отношении 5-окситриптамина. Этот антагонистический эффект свидетельствует, что главное действие ГАМК скорее проявляется на нервных структурах препарата подвздошной кишки морской свинки, чем на гладких мышечных волокнах. Большинство исследователей сходится во мнении, что антистимулирующий эффект ГАМК блокируется целым рядом соединений (атропином, пикротоксином, диэтиламидом лизергиновой кислоты), но не стрихнином. Фармакологическое изучение действия ГАМК на подвздошную кишку морской свинки привело к заключению, что действие ГАМК либо проявляется на рецепторах триптамина (Inouye et al., 1960), либо ГАМК непосредственно конкурирует с ацетилхолином за рецепторные участки, поскольку эстерификация ГАМК, приводящая к структуре, сходной с ацетилхолином, увеличивала ее возбуждающие свойства (Takahashi et al., 1961b, 1961c).

Сокращения тонкой кишки морской свинки, вызванные серотонином, почти полностью тормозились ГАМК. Сокращения, вызванные ацетилхолином и никотином, блокировались ГАМК уже не в полной мере. Сравнительно мало влияния оказывала ГАМК на спонтанную активность и сокращения тонкой кишки кролика, вызванные ацетилхолином. Романовский (Romanowski, 1959) наблюдал под влиянием ГАМК повышение тонуса изолированной кишки кролика, находящейся в состоянии перистальтики. Однако тонус кишки, не обладавшей спонтанной активностью, не изменялся.

В опытах Ватсона (Watson, 1961) на изолированной диафрагме крысы, подвергнутой денервации за несколько дней до опыта, ГАМК (400—1000 мкг) не изменяла реакции диафрагмы на раздражение периферического конца диафрагмального нерва максимальными импульсами с частотой 4—5 разрядов в минуту. В опытах на денервированных препаратах и на диафрагме с сохраненной иннервацией результаты были сходными.

Концентрации ГАМК ($10^{-3}-10^{-6}$ моль) снижали частоту и амплитуду миниатюрных потенциалов межреберной мышцы крысы, в особенности после ее предварительной обработки вератрином или замещения ионов хлора в растворе нитратом (Hofmann et al., 1962).

При определенной частоте раздражений диафрагмального препарата крысы наступало торможение Введенского (пессимум); при добавлении к раствору ГАМК возникало облегчение в 25 препаратах из 30 (Midrio a. Zatti, 1962). Высокая концентрация ГАМК (5 мг/мл) вызывала полный блок сокращения изолированной диафрагмы крысы, но после отмывки препарата сокращения восстановились (рис. 8). Возбудимость диафрагмы на прямую электрическую стимуляцию не подавлялась ГАМК (Srimal a. Bhargava, 1966). ГАМК даже в дозе 30 мг/мл не изменяла

реакций диафрагмы крыс как при прямом ее раздражении, так и при стимуляции диафрагмального нерва (Basil et al., 1964).

Влияние ГАМК исследовали также на препаратах лягушки; так, доза 1—8 мкмоль не влияла на сокращения прямой мышцы живота лягушки, вызванные ацетилхолином (0.4 г на 5 мл) (Brzezinska et al., 1963). По данным Дябловой (1963), ГАМК в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ моль подавляет in vitro сокращение прямой мышцы живота лягушки в течение 30 мин., а также сенсибилизацию этого препарата к ионам калия, вызванную добавлением гуанидина или вератрина. Антагонизм неконкурентного характера был установлен между ГАМК и ацетилхолином на препарате прямой мышцы живота лягушки (Srimal a. Bhargava, 1966).

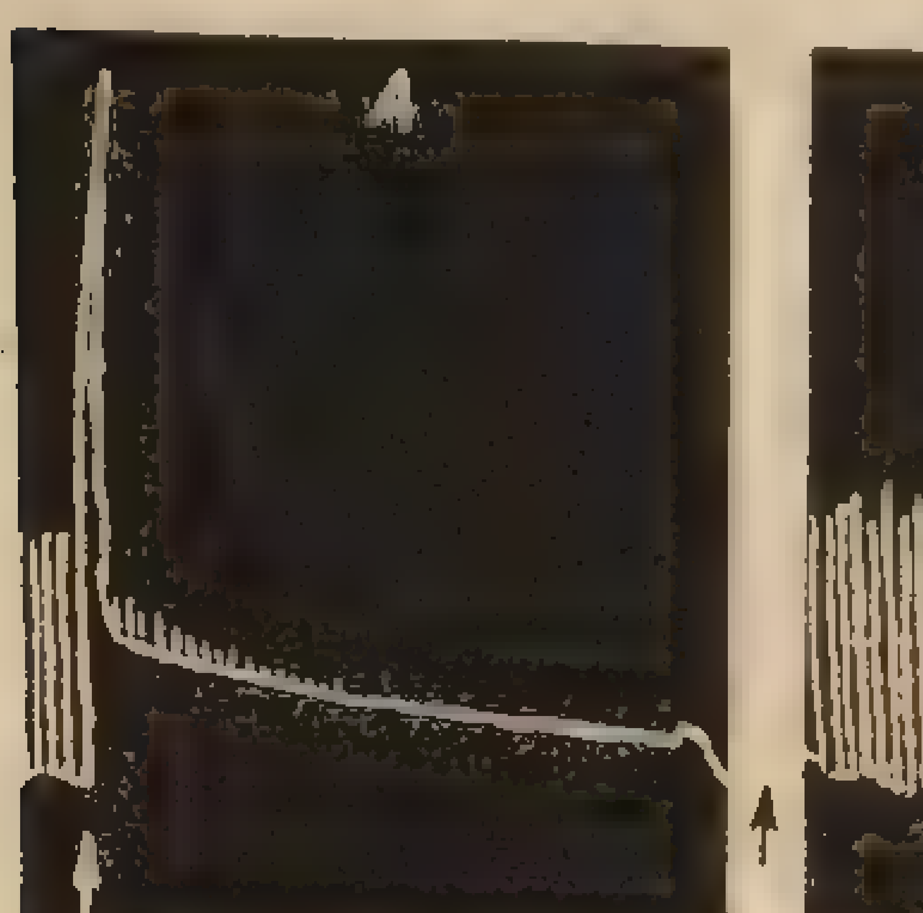




Рис. 8. Запись сокращений диафрагмы крысы при раздражении диафрагмального нерва (Srimal a. Bhargava, 1966).

А — полный блок при действии ГАМК (5 мг/мл); *Б* — снятие блока после отмывки. Нерв стимулирован прямоугольными импульсами 5 в. Введение ГАМК указано *стрелкой*.

Заметного антагонизма ГАМК к стимулирующему эффекту 5-окситриптамина на матку крыс или морских свинок показано не было (Hobbiger, 1958a).

ГАМК подавляла контрактуру изолированной задней кишки акулы, вызванную ацетилхолином. Детальное изучение этого эффекта выявило наличие у этого препарата двух типов рецепторов, чувствительных к ацетилхолину и ГАМК и связанных в разной степени с ионами натрия. Снижение концентрации кальция уменьшало антагонистическое действие ГАМК и увеличивало сократительную реакцию прямой кишки акулы на эффект ацетилхолина, что, вероятно, связано с истощением ионов кальция со стороны мембраны рецептора (Kamiya a. Kita, 1966).

ГАМК (10^{-6}—10^{-3} моль) не имела заметного действия на изолированное сердце японских жаб. В то же время в малых концентрациях (10^{-13}—10^{-6} моль) ГАМК в 30% всех опытов угнетала изолированное сердце жабы и стимулировала сердце морской свинки. Это действие было преимущественно инотропным и в меньшей степени хронотропным (Takahashi et al., 1958). Введение ацетилхолина после ГАМК либо не изменяло деятельности сердца, либо усиливало ее. Предварительная атропинизация снимала или извращала действие ГАМК на сердце жабы и морской свинки (Giachetti a. Piva, 1960). N-замещенные метиловые эфиры ГАМК обладали ацетилхолиноподобным действием на предсердие жабы (Hashimoto et al., 1963).

У собак ГАМК (8—64 мкг/кг, в/в) оказывала на сердце кратковременное отрицательное хроно- и инотропное действие, которое не устранялось ваготомией и атропинизацией, но подавлялось тетраэтиламмонием. ГАМК также частично подавляла инотропное действие на сердце, наблюдаемое при раздражении преганглионарных волокон, идущих к правому звездчатому ганглию, не влияя на эффект раздражения постганглионарного волокна (Stanton, 1963). На изолированное сердце кролика или морской свинки ГАМК даже в сравнительно высоких дозах не оказывала влияния, лишь наблюдалось небольшое увеличение в силе сокращения сердца кролика (Elliott a. Hobbiger, 1959).

Исследование действия производных ГАМК на подвздошную кишку морской свинки показало, что БОГАМК гораздо менее эффективна, чем

ГАМК (Hobbiger, 1958a; Takahashi et al., 1961c). β-Аланин был неактивен (Takahashi et al., 1961b) и даже в больших дозах слабо влиял на сокращения прямой мышцы живота лягушки, вызванные ацетилхолином (Brzezinska et al., 1963); ГГМК (10^{-3}—$5 \cdot 10^{-3}$ моль) стимулировала изолированную кишку морской свинки (Takahashi et al., 1961d). ГАМК-холин показал четко выраженный антигистаминный эффект: сокращения подвздошной кишки морской свинки, вызванные гистамином (5.4×10^{-6} моль), полностью блокировались ГАМК-холином ($5 \cdot 10^{-3}$ моль) (Kuriaki et al., 1958). Считают (Holmstedt a. Sjöqvist, 1960a, 1960b), что ГАМК-холин неактивен в отношении традиционных тест-проб. Только очень большие дозы его могли блокировать активность ганглиев. Эффект ГАМК-холина на подвздошную кишку морской свинки был весьма слабым, лишь иногда проявлялось его антигистаминное и антихолинергическое действие. ГАМК-холин (0.5 мг/мл) вызывал сокращение кишечника морских свинок и кроликов и релаксацию кишечника крыс и оказывал длительный антисеротониновый эффект, снимая сокращение кишечника морской свинки лишь от малых доз серотонина (0.1—0.2 мкг/мл). Морфин (0.5 мкг/мл) подавлял этот эффект ГАМК-холина (Gryglewski, 1963b, 1963c; Gryglewski a. Mikos, 1963). Атропин, скополамин, пикротоксин и бруцин блокировали антигистаминное и антихолинергическое действие ГАМК-холина и ГГМК на изолированной кишке морской свинки (Umrath a. Grallert, 1967). В небольших концентрациях ГАМК-холин (10^{-4} г/мл) вызывал контрактуру прямой мышцы живота лягушки, равную по амплитуде сокращению от ацетилхолина ($2 \cdot 10^{-7}$ г/мл). С увеличением дозы ГАМК-холин уменьшал сокращения прямой кишки живота лягушки, вызванные ацетилхолином. Эффект ГАМК-холина ослаблялся d-тубокурарином. Показано, что ГАМК-холин даже в высоких концентрациях не влиял на эффекты гистамина, но предупреждал сокращения изолированного отрезка кишечника морской свинки, вызываемые серотонином. Препарат кишечника крысы под влиянием ГАМК-холина расслаблялся, но эффект серотонина на этом тест-объекте не предупреждался ГАМК-холином (Gryglewski, 1963c).

γ-Бутиробетаин тормозил активность изолированного сердца лягушки и ингибировал нервно-мышечный перенос, показывая сходство с действием ацетилхолина (Hosein a. McLennan, 1959). На препарате подвздошной кишки морской свинки было показано различие в действии этих соединений. Ацетилхолин и γ-бутиробетаин вызывали быстрое первичное сокращение препарата с последующим медленным тоническим сокращением в течение нескольких минут. Добавление экстракта «фактора I» выявляло различный эффект ацетилхолина и γ-бутиробетаина на подвздошную кишку морской свинки. Совместное действие ацетилхолина и «фактора I» приводило к уменьшению или уничтожению эффекта сокращения препарата под действием одного лишь ацетилхолина или γ-бутиробетаина. В свою очередь комбинация γ-бутиробетаина с «фактором I» способствовала усилению сокращения.

ГОМК (10 мг/мл) не изменяла реакций препарата диафрагмы крыс как при прямом ее раздражении, так и при стимуляции диафрагмального нерва. В дозе 1 мг/мл ГОМК не оказывала действия на сокращения подвздошной кишки морской свинки, вызванные электрическим током или действием ацетилхолина (Basil et al., 1964), но вызывала кратковременное понижение тонуса изолированной кишки кролика, сменяющееся затем более продолжительной фазой повышения тонуса. ГОМК также ослабляла фазу повышения тонуса, вызванную действием никотина, но не изменяла эффект ацетилхолина (Laborit a. Weber, 1965).

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА СПИННОЙ МОЗГ И СТВОЛ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

В опытах на сегментах изолированного спинного мозга жабы (Bufo marinus) была изучена ответная реакция на действие ГАМК, которую определяли по потенциалам, регистрируемым у брюшных корешков. Под влиянием ГАМК медленные и быстрые компоненты ответа брюшных корешков на раздражение спинных корешков угнетались (Curtis et al., 1961). На этом же объекте Шмидт (Schmidt, 1963, 1965) показал, что ГАМК снижала величину первичной афферентной деполяризации и одновременно повышала возбудимость волокон дорсальных корешков. По-видимому, эффект ГАМК обусловлен не только деполяризацией пресинаптических волокон, но также подавлением активности интернейронов на пути пресинаптических синапсов. Работа Экклса (Eccles et al., 1963) подтвердила, что ГАМК при непосредственном воздействии не только подавляет потенциалы задних корешков и положительный потенциал, но и усиливает заднекорешковый рефлекс, что свидетельствует о деполяризации первичных афферентных волокон.

По данным Бабской (1962), аппликация 10%-го раствора ГАМК на зрительные бугры спинальной лягушки не вызывала каких-либо существенных изменений в рефлекторной активности животных. Однако оказалось, что поляризация катодом постоянного тока зрительных бугров на фоне ГАМК уже не может вызвать выраженное торможение спинальных рефлексов.

Измерения латентного периода рефлекторной реакции по Тюрку при наложении на зрительные чертоги лягушки раствора ГАМК показали, что латентный период этого рефлекса увеличивается примерно на 40%. Подобное увеличение было одинаково при всех концентрациях ГАМК. Миографическая регистрация показала, что при аппликации ГАМК на зрительные чертоги наблюдается трансформация в ритме сокращений полусухожильной мышцы при раздражении малоберцового нерва. По всей вероятности, отмеченный эффект действия ГАМК зависит от функционального состояния спинальных центров и таламических клеточных структур и является, по-видимому, неспецифическим (До Конг Хунь и Сытинский, 1964).

Тормозящее действие ГАМК, которое блокировалось атропином, триптамином, лизергиновой кислотой, пикротоксином и коразолом, было выявлено в опытах на спинальных рефлексах лягушки. Стрихнин и пирибензамин не показали подобного блокирующего действия (Fukuya, 1961). По данным Воронцова (1963), применение ГАМК (2%-й раствор) к цельному седалищному нерву лягушки не вызывало заметного изменения формы кривых физического электротона.

Нанесение ГАМК на поверхность крыши среднего мозга лягушки вызывало подавление поверхностно-отрицательных компонентов ответа и угнетало развитие двухволнового реактивного потенциала, возникающего в латерально-вентральной части крыши среднего мозга. Появление моторного разряда в седалищном нерве, обусловленное передачей возбуждения с крыши среднего мозга лягушки на расположенные ниже моторные ядра, в результате действия пикротоксина также подавлялось аппликацией 1%-го раствора ГАМК. У аксолотлей аппликация ГАМК вызывала полное подавление реактивного потенциала и оказывала тормозящее действие на активность отдельных нейронов. При перфузии головы лягушки раствором ГАМК наблюдали равномерное подавление всех компонентов реактивного потенциала без начальной инверсии полярности (Мантейфель и Смирнов, 1964; Мантейфель и Фокин, 1967).

Как правило, при введении ГАМК значительных изменений в «спонтанной» или вызванной электрической активности не обнаруживалось. Однако в некоторых работах было отмечено изменение функциональной деятельности ц. н. с., связанное с проникновением ГАМК. По-видимому, в этих случаях изменение проницаемости ГЭБ возникало вследствие действия наркоза. Так, внутривенное введение ГАМК (0.5 мг/кг) наркотизированным кроликам вызывало облегчение флексорного рефлекса, которое сохранялось после удаления коры, базальных ганглиев и перерезки ствола мозга между таламусом и верхними буграми. Влияние ГАМК на флексорный рефлекс не было обнаружено после перерезки спинного мозга на уровне Th_{9-10}. Таким образом, ГАМК при ее внутривенном введении не влияла на рефлекс спинальных препаратов кроликов, но увеличивала поясничные разгибательные рефлексы кроликов, глубоко анестезированных уретаном. Предполагают, что это действие ГАМК связано с возбуждением облегчающего механизма или подавлением тормозного механизма ствола мозга (Takahashi et al., 1959b, 1959c). Введение ГАМК наркотизированным кроликам не вызывало изменений коленного рефлекса и усиливало сгибательный рефлекс. У спинальных кроликов эффект ГАМК не проявлялся, но у животных с субколликулярной перерезкой сгибательный рефлекс под ее влиянием усиливался (Yamazaki, 1959).

Аппликация ГАМК, БОГАМК (около 1 моля) и ГГМК и ГАМК-холина (10^{-1} моль) на поясничный отдел обнаженного спинного мозга кошки не давала изменений в моносинаптических спинальных рефлексах (McLennan, 1957; Honour a. McLennan, 1960). Высокие дозы ГАМК (30—300 мг/мл) при наложении на спинной мозг кошки в течение 10 мин. вызывали полный блок подошвенных рефлексов без влияния на коленные рефлексы (Basil et al., 1964). Изучение эффекта ГАМК на величину коленного рефлекса у кролика при ее нанесении на обнаженный в области L_1—L_7 спинной мозг показало, что сразу же возникало сильное, но кратковременное угнетение, затем амплитуда коленного рефлекса также кратковременно возрастала, и наблюдалось длительное торможение рефлекса (Drouet a. Laborit, 1963). Высокие дозы ГАМК (500 мг/мл), введенные интратекально анестезированным кошкам на уровне люмбального сочленения, тормозили коленный рефлекс и устраняли его облегчение, вызванное стрихнином, коразолом или d-тубокурарином. Полисинаптическое облегчение коленного рефлекса, обусловленное раздражением контралатерального седалищного нерва у спинальных кошек, подавлялось ГАМК при ее подведении к спинному мозгу, а внутривентрикулярная инъекция ГАМК (10—20 мг) устраняла облегчение коленного рефлекса, вызванного стимуляцией ретикулярной формации ствола мозга (Bhargava a. Srivastava, 1964). Полисинаптический язычно-челюстной рефлекс на стимуляцию корня языка также ослаблялся внутрицистернальной инъекцией ГАМК (Bhargava a. Srivastava, 1965). Применение ГАМК (10^{-1}—1 моль) на уровне C_1—C_2 к обнаженному спинному мозгу анестезированных и децеребрированных кошек угнетало рефлекс царапания и обратимо блокировало движения задних конечностей, вызванных аппликацией d-тубокурарина. Внутривенное введение ГАМК не оказывало влияния на эффект d-тубокурарина (Trivedi a. Dower, 1965). Внутрицистернальное введение ГАМК (5 мг) блокировало сгибательные мышцы задней конечности кошки при электрической стимуляции контралатеральной моторной зоны коры. Это подавление предотвращалось стрихнином (0.15 мг/кг, в/в) (McLennan, 1957a).

Влияние ГАМК на моносинаптические рефлексы спинного мозга с мышц-экстензоров (подошвенной и икроножной) изучали в острых опытах на кошках. В большинстве случаев ГАМК (0.5 мг/кг, в/в) вызывала

временную депрессию моносинаптических рефлексов, которая наступала в среднем через 9 сек. и продолжалась в течение 20 сек. после введения. При повторных введениях ГАМК подавление моносинаптических рефлексов наблюдали лишь в том случае, если интервал между инъекциями ГАМК составлял не менее часа. При меньших интервалах, порядка 2—15 мин., депрессии не было. При увеличении дозы ГАМК с 1 мг/кг до 10 мг заметного усиления ее тормозного действия на моносинаптические рефлексы не было отмечено (Kuno, 1960). Небольшие дозы ГАМК (40—400 мкг/кг, в/в)также оказывали действие на экстензорный моносинаптический рефлекс у кошки, но ее действие было кратковременным и не очень выраженным (Громова, и др., 1966). В отличие от депрессивного эффекта ГАМК на моносинаптические рефлексы с мышц-экстензоров ее введение в вену вызывало облегчающее действие на рефлексы с мышц-флексоров (Kuno, 1960). Опытами Мунеока (Muneoka, 1961) было показано облегчение сгибательного моносинаптического рефлекса спинного мозга кошек при введении ГАМК и β-аланина. Вместе с тем было обнаружено, что расслабляющий моносинаптический рефлекс подавляется введением данных соединений.

Дальнейшие исследования по действию ГАМК на спинной мозг были проведены на спинальных кошках с перерезкой на уровне C_1. Введение ГАМК в поверхностную вену передней лапы вызывало подавление активности вставочных нейронов спинного мозга. Регистрация активности мотонейрона в условиях моносинаптической активации через волокна I группы позволила установить, что при введении ГАМК вызванный пиковый потенциал в экстензорных мотонейронах снижается, тогда как мембранный потенциал возрастает. В то же время во флексорных мотонейронах мембранный потенциал снижается, а латентный период вызванного потенциала сокращается. При регистрации активности экстензорных мотонейронов отмечено, что введение ГАМК вызывает гиперполяризацию нейрона, но не действует на возбуждающий и тормозящий синаптические потенциалы. Деполяризация флексорных мотонейронов, вызванная ГАМК, мало влияла на тормозящий синаптический потенциал. Внутривенное введение стрихнина (0.06 мг/кг) снижало депрессию флексорного моносинаптического ответа, не влияя на облегчение экстензорного моносинаптического рефлекса. При внутривенном введении нембутала (10 мг/кг), избирательно блокирующего активность вставочных нейронов на фоне стрихнина (0.06 мг/кг), облегчающий эффект ГАМК в отношении сгибательных рефлексов снимался, тормозящее действие на разгибательные рефлексы не изменялось. Таким образом, при внутривенном введении ГАМК не обнаруживалось угнетающего действия стрихнина на торможение спинальных мотонейронов (Kuno, 1961). Приведенные факты являются основанием для предположения, что преимущественным местом действия ГАМК являются возбуждающие вставочные нейроны, которые тонически регулируются надсегментарной системой и включены в рефлекторные пути, следующие от мышечных афферентных волокон III и II групп до флексорных мотонейронов (Kuno, a. Muneoka, 1962).

Сравнительно большие дозы ГАМК (100—300 мг/кг, в/в) первоначально вызывали облегчение спинальных рефлексов у децеребрированных кошек, длившееся одну минуту. Затем происходило их уменьшение с полным блоком подошвенных рефлексов и очень слабым влиянием на коленные рефлексы. При низких дозах ГАМК ее эффект на спинальные рефлексы имел значительное разнообразие, часто с проявлением лишь их облегчения. Для блока подошвенных рефлексов необходима доза ГАМК 300 мг/кг (в/в) или 200 мг/кг при введении в спинной мозг (Basil et al., 1964).

ГАМК-холин почти не оказывал эффекта на спинальные интернейроны, но имел сильное депрессивное действие на клетки Реншоу (Cu

tis et al., 1961; Curtis, 1965). По-видимому, его действие обусловлено структурой холина, а не ГАМК (Asano et al., 1960; Holmstedt a. Sjoqvist, 1960a).

Для косвенного выяснения роли ГАМК в процессах торможения рефлексов спинного мозга был применен ее антагонист — тиосемикарбазид (Eidelberg a. Buchwald, 1960), введение которого (30—50 мг/кг, в/в) вызывало снятие тормозящего эффекта раздражения сетевидной формации на моно- и полисинаптические рефлексы и посттетаническое потенцирование моносинаптических рефлексов с одновременным повышением возбудимости спинальных структур. Эти эффекты объясняются блокирующим действием тиосемикарбазида на ГДК, в результате чего снижается продукция ГАМК, оказывающей тормозящее действие.

В первых работах Куртиса (Curtis a. Phillis, 1958) по изучению эффекта ГАМК на нейроны спинного мозга было показано, что ГАМК обладает депрессивным действием на целую сома-дендритическую мембрану центрально расположенных нейронов и на хеморецептивную субсинаптическую мембрану. Последующие исследования (Curtis et al., 1959) выявили, что мембрана нейронов спинного мозга после воздействия ГАМК становилась менее возбудимой к действию электрических стимулов. В дальнейшем уменьшались или даже исчезали как возбуждающие, так и тормозящие постсинаптические потенциалы. Эти эффекты ГАМК не блокировались стрихнином. Однако ни ГАМК, ни β-аланин не были эффективными в действии на потенциалы, генерированные пресинаптическими импульсами. Вместе с тем ГАМК и β-аланин препятствовали химическому возбуждению клеток дорсальных рогов глутаминовой кислотой и клеток Реншоу ацетилхолином. При введении ГАМК в раствор Рингера, омывающий изолированную половину спинного мозга, уменьшались медленный и быстрый потенциалы заднего корешка спинного мозга в ответ на раздражение переднего корешка (Curtis et al., 1961).

Аппликация ГАМК к обнаженному спинному мозгу наркотизированных кошек с пересечением в месте перехода грудной части в поясничную выявило как обратимое депрессивное действие ГАМК на возбудимость афферентных волокон и особенно клеток, так и слабое влияние на их терминали (Curtis a. Ryall, 1966). Хотя ГАМК и β-аланин не изменяли амплитуду потенциалов пресинаптических волокон спинного мозга, однако отчетливо подавляли электрическую возбудимость пресинаптических окончаний этих волокон в районах наличия аксо-аксонных синапсов (Curtis et al., 1959; Eccles et al., 1963; Schmidt, 1963; Eccles, 1964).

Микроэлектродная регистрация электрической активности одиночных нейронов при непосредственном подведении к ним ГАМК или β-аланина показала их угнетающее действие на нейроны мозгового ствола (Bradley a. Wolstencroft, 1965). Данные лаборатории Куртиса (Curtis et al., 1959; 1967; Curtis, 1961, Curtis a. Koizumi, 1961; Curtis a. Watkins, 1963; Curtis, 1965a, 1965b) свидетельствуют, что ГАМК и ее производные оказывают свое обратимое депрессивное действие на спинальные мотонейроны посредством увеличения проводимости клеточной мембраны без изменения мембранного потенциала.

Из производных ГАМК наиболее детально исследовано влияние ГОМК на спинной мозг. Введение децеребрированным кроликам ГОМК (250 мг/кг, в/в) вызывало угнетение моносинаптического рефлекса: уменьшение на 6—35% амплитуды движения задней лапки при раздражении коленного сухожилия. С увеличением дозы эффект ГОМК возрастал (Drouet a. Laborit, 1962). У децеребрированных кошек ГОМК (50—100 мг/кг, в/в) уменьшала или полностью блокировала подошвенные рефлексы в течение 1—3 мин., в то время как коленный рефлекс не

изменялся. Дозы ГОМК 100—200 мг/кг уже вызывали полный блок подошвенных рефлексов с некоторым уменьшением коленного рефлекса и только дозы ГОМК 250 мг/кг и выше вызывали полный блок обоих рефлексов. ГБЛ оказывал сходный эффект при введении в эквимолярных дозах (Basil et al., 1964).

По данным лаборатории Закусова (Zakusov, 1965; Закусов, 1966), ГОМК на спинальном уровне резко угнетала моносинаптические рефлексы. Высокие дозы ГОМК (200—250 мг/кг) полностью блокировали рефлекторную активность спинного мозга и вызывали начальные изменения полисинаптического язычно-челюстного рефлекса, проявляющиеся в некотором снижении амплитуды разрядов и выпадении отдельных пиков, имеющих больший латентный период. Исследование влияния ГОМК на модели столбнячной интоксикации у белых крыс с нарушением механизмов постсинаптического торможения позволило получить дополнительную характеристику эффекта этого производного ГАМК (Крыжановский и др., 1966). Под влиянием ГОМК происходило подавление моно- и полисинаптических рефлексов, глубина которого зависела от дозы и продолжительности воздействия.

Влияние ГОМК на разные виды центрального торможения было исследовано в лаборатории Закусова. Согласно данным Круглова и Квасного (1965, 1966, 1967), ГОМК увеличивала глубину и продолжительность пресинаптического торможения, ослабляя ноцицептивное раздражение, но не оказывала влияния на возвратное торможение, лишь усиливая и предупреждая его развитие и увеличивая продолжительность тормозного эффекта при моносинаптическом тестировании пресинаптического торможения. На модели столбнячной интоксикации белых крыс было также испытано влияние ГОМК на некоторые виды сегментарного постсинаптического торможения (прямое торможение по Ллойду, торможение экстензорных моносинаптических рефлексов при раздражении кожных нервов и мышечных афферентов группы II и III) (Крыжановский и др., 1966). ГОМК не усиливала указанные виды торможения в норме и не восстанавливала их при нарушении в условиях столбнячной интоксикации. Кривые торможения до и после введения препарата были принципиально одинаковыми. Аппликация ГОМК (20%-й раствор) на обнаженный спинной мозг подтверждает ее влияние на вставочные нейроны Реншоу и мотонейроны 1-го порядка с незначительным торможением коленного рефлекса (Drouet a. Laborit, 1963). Наложение ГОМК (25—100 мг/мл) на 10 мин. на спинной мозг кошек приводило к полному блоку подошвенных рефлексов без влияния на коленный рефлекс. Местное воздействие ГОМК (200 мг/мл) на двигательную зону коры анестезированных кошек не влияло на данные рефлексы (Basil et al., 1964). Таким образом, центральные синаптические образования рефлекторных дуг, замыкающихся на разных уровнях ц. н. с., проявляют неодинаковую чувствительность к действию ГОМК, которая вызывает преимущественное угнетение моносинаптических рефлексов спинного мозга, усиливая тормозящее влияние клеток Реншоу, осуществляющих контроль спинальных мотонейронов. ГОМК усиливает также сегментарное и надсегментарное торможение, повышая возбудимость окончаний первичных афферентных волокон на мотонейронах. Усиление пресинаптического торможения зависит от деполяризации афферентных терминалей в передних рогах спинного мозга.

Изучение влияния ГОМК на пропускную способность эфферентного выхода, тестируемого на протяжении короткого периода подачи ритмических раздражений, показало отсутствие изменений. Моно- и полисинаптические рефлексы при смешанной ортодромной ритмической посылке воспроизводились с такой же высокой частотой, как и до вв

дения ГОМК (Крыжановский и др., 1966). Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что действие ГАМК и ее производных на мембрану нейронов спинного мозга не имеет специфического действия. По-видимому, ГАМК подавляет биоэлектрическую активность нервных клеток прямым действием посредством увеличения проницаемости мембраны для ионов хлора.

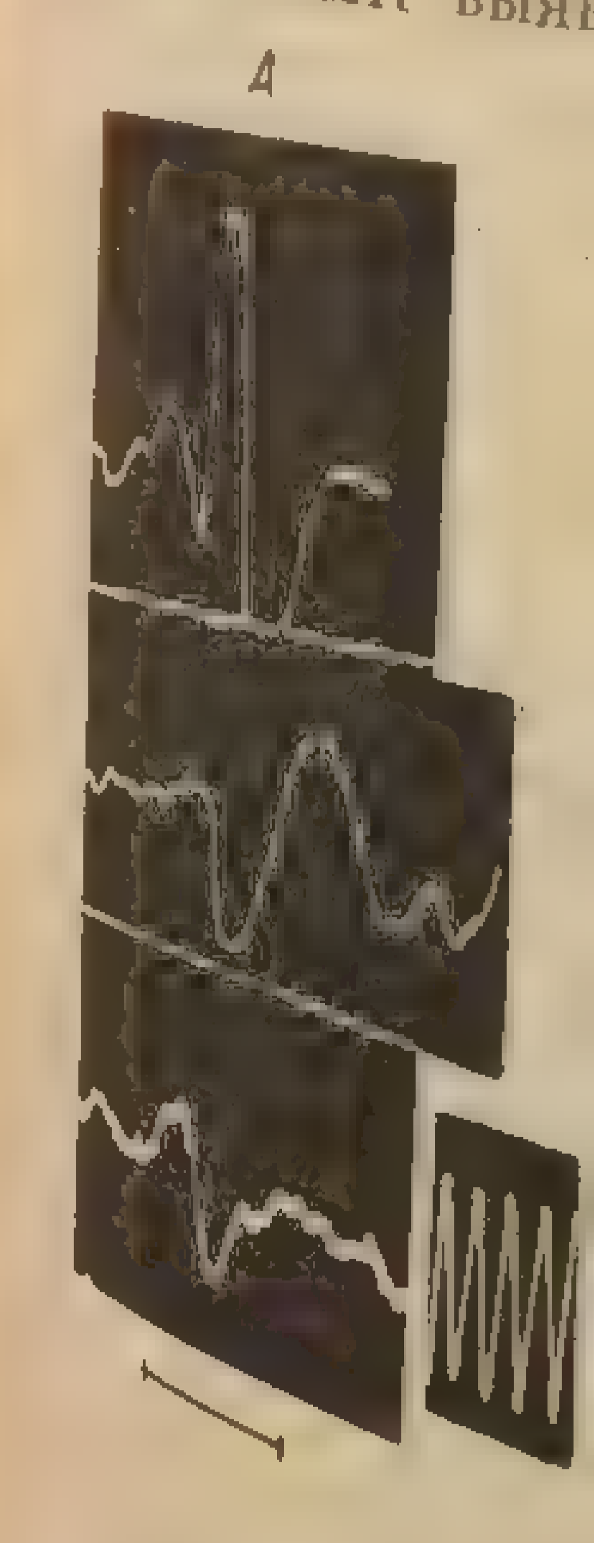
Согласно Куртису (Curtis a. Watkins, 1965), отсутствие эффекта ГОМК на электрическую активность при ионофоретическом ее подведении к спинальному нейрону (Crawford a. Curtis, 1964), а также наличие латентного периода в проявлении центральных эффектов в случае внутривенного или внутрибрюшинного введения (Drakontides et al., 1962; Basil et al., 1964) указывает на то, что ГОМК оказывает непрямое действие на активность нервных клеток. Характерной особенностью ГОМК является ее способность нарушать синаптическую передачу с мышечных волокон группы Ia на мотонейроны. Успенским (1963, 1965) высказано предположение, что различие в чувствительности к ГОМК полисинаптических и моносинаптических рефлекторных путей определяется особенностями связей мотонейронов, входящих в состав этих рефлекторных путей. Избирательное нарушение ГОМК синаптической передачи в аксо-дендритических синапсах, показанное в работе Шолес (Scholes, 1966), является основанием для объяснения тормозного действия ГОМК на потенциалы двигательных нейронов моносинаптических рефлексов, так как окончания мышечных нервных волокон группы Ia входят в состав аксо-дендритических синапсов спинного мозга.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА КОРУ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Особенности эффекта ГАМК на синапсы коры мозга. При действии ГАМК поверхностный корковый ответ (ПКО) превращается в поверхностную позитивность, представляющую собой (Grundfest, 1959, 1960, 1961; Purpura, 1959, 1961) остаточную аксо-дендритную активность, которая обусловлена тормозящими поверхностно-позитивными постсинаптическими потенциалами (ПСП). Угнетение поверхностно-негативной волны при воздействии ГАМК происходит с одновременным возрастанием амплитуды поверхностно-позитивного отклонения. Аксосоматические синапсы на пирамидных нейронах, активизированные раздражением таламуса, на фоне блокады аксо-дендритических возбуждающих синапсов оставались неизменными. Из этого следует, что ГАМК преимущественно воздействует на аксо-дендритические синапсы. При регистрации транскаллозального потенциала (ТКП) происходило увеличение длительности поверхностно-позитивной волны, но при отведениях из глубин появлялся инвертированный потенциал, который отсутствовал до наложения ГАМК. На основании приведенных данных Пурпура и Грундфест (Purpura et al., 1957, 1959, 1960; Grundfest, 1958) считают, что ГАМК, избирательно блокируя аксо-дендритные возбуждающие ПСП, изменяет электрическую активность поверхности коры в сторону преобладания поверхностно-позитивных тормозных ПСП, в свою очередь отрицательное колебание в глубине коры превращается в положительное. При этом они исходят из априорного положения о том, что любой электрокорковый феномен нормального мозга слагается из возбуждающих деполяризационных и тормозящих гиперполяризационных ПСП. Однако сходные результаты, полученные на рептилиях (Загорулько и Белехова, 1963) и амфибиях (Мантейфель, 1960), другие авторы объясняют неспецифическим депрессивным влиянием ГАМК на нейроны головного мозга. Анализ при послойной регистрации показал, что положительный потенциал является отражением активности боковых отделов

крыши среднего мозга, который демаскировался благодаря полной дезактивации нейронов в области непосредственного действия ГАМК. ГАМК подавляет реактивные потенциалы дендритов зрительных покрышек, прекращая проведение возбуждения к телам нервных клеток (Мантейфель, 1960; Смирнов и Мантейфель, 1962). Подавление и извращение вызванных потенциалов коры головного мозга черепахи на световые стимулы, по мнению авторов (Загорулько и др., 1965), свидетельствуют о поверхностном действии ГАМК, однако погружение электрода обнаруживало инверсию фаз вызванного потенциала. В настоящее время инверсия дендритного потенциала коры показана в работах многих авторов (Bonnet, 1958; Yamamoto et al., 1959; Jasper, 1960a; Mahnke a. Ward, 1960; Elliott, 1961; Monnier a. Romanowski, 1962; Хапажев, 1963). Под влиянием ГАМК сначала уменьшается амплитуда и длительность ПКО, а затем отрицательная волна превращается в положительную (Kandel et al., 1960).

В работах Батуева (1967, 1968) отмечено, что ГАМК подавляет активность лобной доли коры; первым ее эффектом было подавление негативной фазы коркового первичного ответа, и лишь спустя 10 мин. наблюдалось снижение амплитуды ранних отрицательных реакций и одновременное увеличение позитивной фазы первичного ответа. Наряду с извращением и увеличением амплитуды первого компонента ПКО (Chang, 1951) у новорожденных и взрослых животных происходит увеличение амплитуды медленных отрицательных потенциалов (МОП — второй компонент прямого ответа коры) с сохранением их знака (Ohsaki a. Iwama, 1961; Ройбак, 1962; Джавришвили, 1963а). Вторичный МОП более резистентен к ГАМК и обычно сохраняется, когда дендритный потенциал устранялся или извращался. Относительная устойчивость этого потенциала по отношению к ГАМК позволяет предполагать, что МОП не является синаптическим потенциалом и обусловлен деятельностью глии (Ройтбак, 1963). После аппликации ГАМК к пункту коры на расстоянии 3.5 мм от раздражающих электродов отрицательный потенциал обычно исчезал без инверсии. Ройтбак (1964, 1965) полагает, что те концентрации ГАМК, которые вызывают инверсию дендритного потенциала, не влияют на МОП. При больших концентрациях ГАМК происходит падение сопротивления дендритной мембраны, что проявляется в уменьшении продолжительности МОП. При еще больших концентрациях ГАМК нарушается механизм генерации этого потенциала с уменьшением его амплитуды. Таким образом, предполагается, что извращение знака ПКО под влиянием ГАМК есть выражение возбуждения более глубоких слоев, которое проявляется из-за выключения активности верхушечных дендритов вследствие парабиотического действия на них ГАМК (Ройтбак, 1962, 1963). Подтверждением вышеизложенной точки зрения могут служить эксперименты (Джавришвили, 1960, 1963а, 1963б) на новорожденных животных, показавшие инверсию отрицательного знака ПО при действии ГАМК. Автор допускает, что ГАМК может не являться специфическим симпатическим веществом: при нанесении на кору она может оказывать как угнетающее, так и облегчающее действие на дендриты и сому корковых клеток (Джавришвили, 1960, 1963а). В серии опытов (Батуев и Сытинский, 1964) было изучено влияние 10%-й ГАМК на ПО коры мозга крыс, возникающий на одиночную световую вспышку. В течение 1—2 мин. после нанесения ГАМК было отмечено наряду с увеличением длительности негативного отклонения одновременное возрастание амплитуды и уменьшение длительности позитивной фазы потенциала. В дальнейшем имело место прогрессивное уменьшение амплитуд и возрастание длительности позитивной волны, иногда вплоть до полного подавления (рис. 9).



Аппликация на затылочную часть коры 1%-го раствора стрихнина вызвала противоположные сдвиги в параметрах ПО. Наряду с увеличением длительности ответа возрастала как негативная, так и позитивная

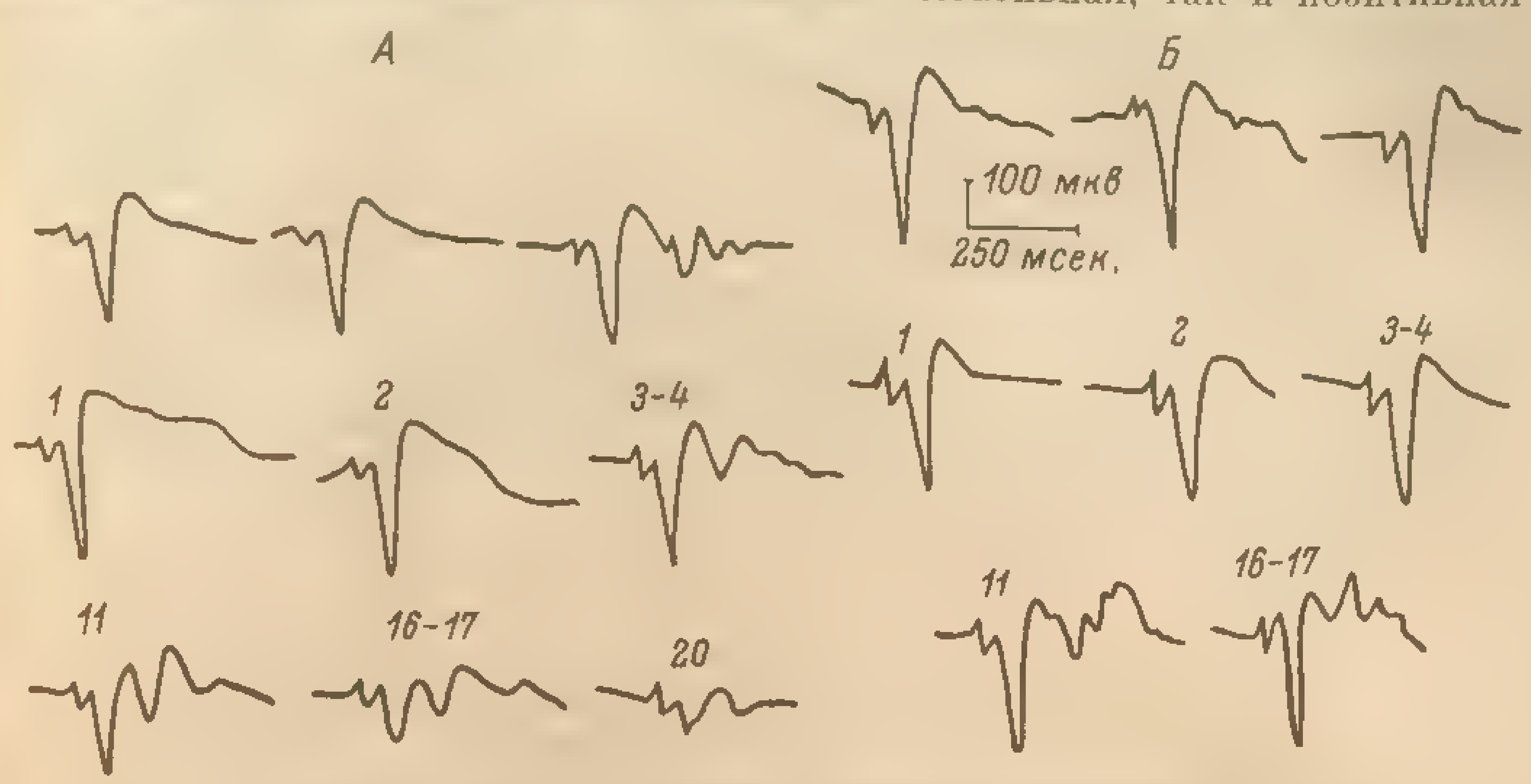


Рис. 9. Влияние ГАМК на вызванный потенциал.

А — аппликация 10%-й ГАМК; Б — аппликация 1%-й ГАМК. *Цифры* показывают время после наложения ГАМК в минутах; *верхние кривые* (без цифр) — фон.

волна ПО (рис. 10) и становилась отчетливо выраженной вторая позитивная волна. При сопоставлении воздействий на ПО коры разных концентраций ГАМК выявляется отчетливая градуальная зависимость, ко-

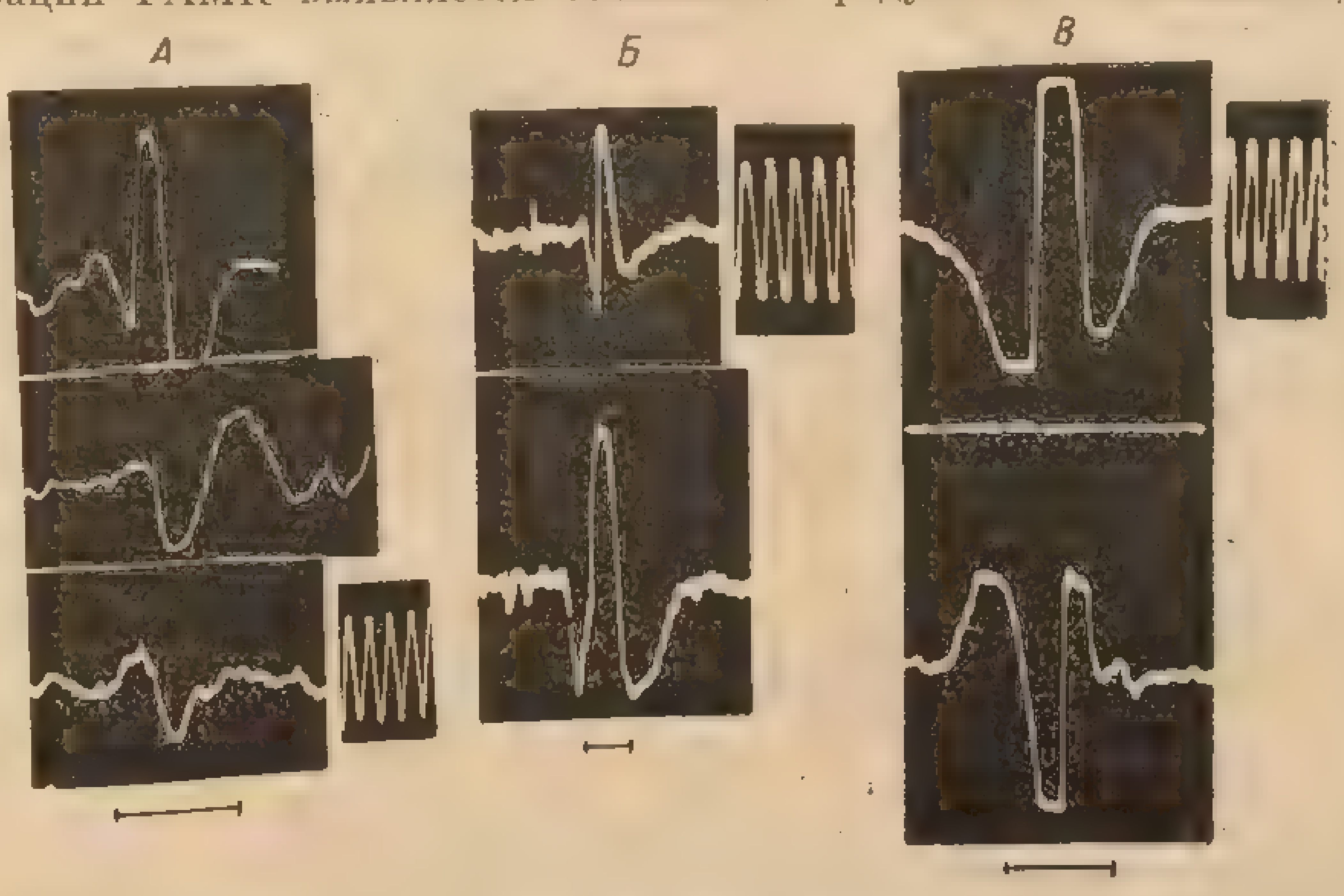


Рис. 10. Влияние ГАМК на электрокорковые потенциалы.

Сверху (А, Б, В) — последовательное изменение формы ВП зрительной коры на световую вспышку. *Снизу*: А — аппликация 10%-й ГАМК (две осциллограммы); Б — аппликация 1%-го стрихнина; В — стрихниновый потенциал после аппликации 10%-й ГАМК. Калибровка амплитуды — 50 мкв, времени — 20 мсек.

торая проявляется в прогрессивном уменьшении позитивной и негативной фаз ответа при одновременном возрастании их длительности от концентрации ГАМК.

В отличие от широко принятого представления о блокирующем действии ГАМК на деполяризационные синапсы (подавление поверхностно-отрицательных колебаний) Ата-Мурадова (1961, 1964, 1966) обнаружила способность ГАМК активировать некоторые деполяризационные синаптические системы. Ее данные свидетельствуют о том, что ГАМК, подавляя активность деполяризационных синапсов первичного отрицательного компонента, оставляет незатронутой активность деполяризационных синапсов вторичного отрицательного компонента и, наоборот, активирует деполяризационную активность синаптических систем, организующих третичный отрицательный компонент. По мнению Анохина (Anokhin, 1964), факт различного ответа двух одинаковых по своей электрической полярности негативных колебаний на действие ГАМК объясняется наличием различных химических механизмов, лежащих в основе процесса одного и того же электрического знака деполяризации. Одни из этих метаболических механизмов обладают избирательной чувствительностью к действию ГАМК, другие остаются к ней индифферентными, а третьи — резко активируются.

При условии полной изоляции полоски коры от остального мозга показано, что ГАМК угнетает первичную и вторичную отрицательные волны, увеличивает МОП и следовую положительную волну (Goldring et al., 1961). ГАМК вызывает также значительное уменьшение отрицательного компонента потенциала, возникающего при раздражении волокон зрительного тракта в срезах из ткани переднего двухолмия, и оказывает угнетающее действие на биоэлектрическую активность инкубированных срезов из грушевидной доли головного мозга морской свинки и на потенциалы препириформной области ее коры мозга (Yamamoto a. McIlwain, 1966a, 1966b; Kamai a. Yamamoto, 1967). При аппликации ГАМК к поверхности изолированной коры мозга кошки также обнаружено возрастание амплитуды и продолжительности поверхностно-положительного потенциала, тогда как характер накладывающихся на него медленных отрицательных двуфазных потенциалов не менялся. ГАМК уменьшала порог реакции на раздражение коры током. По-видимому, помимо торможения поверхностных слоев коры, под влиянием ГАМК происходит повышение возбудимости в глубоких ее элементах (Crepax a. Infantellina, 1959). При длительном наложении ГАМК извращение полярности потенциалов коры кошек достигало глубины 600 мк. ГАМК увеличивала поверхностно-отрицательный компонент потенциалов, вызванных раздражением звуком, но не изменяла их полярности. Авторы (Feher et al., 1965) полагают, что ГАМК тормозит гипер- и деполяризующие синапсы только поверхностных слоев коры головного мозга. Близкую точку зрения высказал Джаспер (Jasper, 1960a, 1960b), который показал, что ГАМК снимает поверхностно-отрицательную волну всех ВП на раздражение периферических нервов или ядер таламуса. Сходные данные получены и другими авторами (Killam a Killam, 1960; Nagasima, 1960; Takahashi, 1960; Полянцев и Сербиенко, 1962; Баклаваджян и Адамян, 1963).

Специфические эффекты ГАМК были выявлены при исследовании прямой возбудимости коры (Iwama a. Yamamoto, 1959). После внутрицистернального введения ГАМК наблюдалось подавление двигательной активности передней лапы, вызванной воздействием 0.5%-го стрихнина на моторную область коры. Аналогичные соотношения обнаружились при электрическом раздражении моторной области коры, при этом прямое воздействие ГАМК на спинной мозг не дало блокирующего эффекта. Вышеописанное влияние ГАМК на двигательную область сохранялось и после децеребрации, вследствие чего предполагается, что местом действия ГАМК является сетевидная формация ствола мозга. Угнетение спон-

танной и ортодромной активности клеток ретикулярной формации ствола подтвердили Куртис и Концуми (Curtis a. Koizumi, 1961). Вместе с тем имеются факты об облегчающем влиянии ГАМК, которые связывают с возбуждением облегчающего механизма или подавлением тормозного механизма ствола мозга (Takahashi et al., 1959a). Опыты (Батуев и Сытинский, 1964) по изучению влияния ГАМК на возбудимость коры головного мозга показали, что при использовании 10%-го раствора ГАМК имеют место две формы изменения возбудимости: первая — прогрессирующее повышение порогов, вторая — первоначальное их снижение с последующим повышением. Данные представленных работ в основном свидетельствуют о том, что ГАМК является эффективным блокатором аксо-дендритических синапсов на верхушечных дендритах пирамидных нейронов в коре больших полушарий. Эффект воздействия ГАМК на кору зависит от ее концентрации и функционального состояния корковых элементов. При высоких концентрациях ГАМК ее блокирующее действие в первую очередь сказывается на верхних слоях коры, а затем и на глубоких ее элементах посредством прекращения генерации импульсов корковыми нейронами.

Влияние ГАМК на стрихнинные потенциалы коры. Предполагают, что стрихнин препятствует проникновению тормозного медиатора к специфическим субсинаптическим мембранам, т. е. его действие сходно с действием курare на холинергический синапс (Ogden, 1960). Если стрихнин блокирует тормозное действие изучаемого вещества (Curtis, 1961), то это уже является важным признаком для идентификации последнего с тормозным медиатором. При этом наряду с действием на возбуждающие синапсы ГАМК не оказывает какого-либо влияния на тормозящие клетки Реншоу (Дяблова, 1962). Появление пиков после введения столбнячного токсина также объясняют возникновением блока тормозящих синапсов, а их извращение под влиянием ГАМК — торможением возбуждающих синапсов (Carrea a. Lanari, 1962). Для понимания механизма действия ГАМК существенное значение имеют исследования ее антагонистического отношения к стрихнину (Florey, 1953, 1960; Florey a. McLennan, 1955a; Bazemore et al., 1956). При воздействии ГАМК на стрихнинный потенциал (СП) коры первоначально происходит увеличение амплитуды позитивной волны, с увеличением концентрации ГАМК уменьшается амплитуда негативного отклонения. В итоге трехфазный СП превращается в двуфазный с высокой позитивностью и небольшой негативной волной. Указанные изменения наблюдаются лишь в месте аппликации ГАМК, и на расстоянии уже 6 мм регистрируются обычные стрихнинные потенциалы (Takahashi, 1960; Lissak et al., 1961). Аппликация 2%-го раствора ГАМК на кору наркотизированных кошек в районе эктасильвиевой извилины изменяла полярность СП, исходную полярность которых регистрировали на глубине 200—400 мк от поверхности коры. Авторы этих исследований (Feher et al., 1964) полагают, что ГАМК парализует на поверхности коры как деполяризующие, так и гиперполяризующие синапсы, вследствие чего нейрональная активность сохраняется лишь в более глубоких слоях коры. ГАМК не устраняла спонтанные разряды, обусловленные стрихнином, которые лишь инверсировали после ее нанесения (Crighel, 1966). При аппликации смеси ГАМК и стрихнина также выявлено изменение полярности СП. При больших концентрациях стрихнина (0.5%) уменьшались оба компонента — отрицательный, полученный без ГАМК, и положительный, возникающий в ее присутствии. Это связывают со специфической блокадой ГАМК поверхностных элементов коры или местных дендритов и эффектом увеличения стрихнином возбуждения межнейрональных синапсов более глубоких слоев (Elliott a. Jasper, 1959; Jasper, 1960b). Влияние

ГАМК на ПКО снимается стрихнином. Однако если на кору вначале нанести стрихнин, а затем ГАМК, то эффект ее не уничтожается даже последующей дополнительной стрихнизацией (Jasper, 1960a). При низких концентрациях ГАМК увеличивает амплитуду начального позитивного компонента СП, а при высоких тормозит второй отрицательный компонент. Такая инверсия СП не связана с торможением кортико-фугальных импульсаций, так как ее наблюдали и при внутривенном введении ГАМК, и при введении ее в желудочек мозга. Влияние ГАМК проявляется также в торможении облегчающего действия стрихнина на второй отрицательный компонент ПКО и ТКП и в увеличении амплитуды его положительного компонента. Разряды нейронов, которые облегчаются при действии ГАМК, синхронизируются стрихнином. Периферические раздражения и электрическая стимуляция специфического и неспецифического таламуса оказывают облегчающее действие на пики, вызванные стрихнином в комбинации с ГАМК. Предполагается антагонистическое действие ГАМК и стрихнина на поверхностные элементы коры и их синергизм в действии на глубокие корковые слои, результатом чего является извращение фаз полярности СП (Takahashi et al., 1960). Исследования влияния ГАМК на СП (Батуев и Сытинский, 1962; Батуев и др., 1963) показали его извращение с прогрессивным уменьшением позитивной волны потенциала, иногда вплоть до его полного исчезновения. ГАМК вызывала также изменения полярности фоновой быстрой активности и веретенообразных вспышек в сторону преобладания позитивности (рис. 11).

Аппликация на кору между стрихнинным фокусом и другими корковыми зонами ватного валика, смоченного раствором ГАМК, не нарушала распространения возбуждения из фокуса. Однако наложение валика с ГАМК между двумя корковыми зонами, одновременно отравленными стрихнином, приводит к нарушению взаимной синхронизации их стрихнинной активности (Батуев и Богословский, 1963).

Действие ГАМК на кору мозга в онтогенезе. Способ локальной аппликации ГАМК был использован для выявления специфики синаптических аппаратов в коре мозга в период эмбрионального развития организма. Аппликация ГАМК к дорсальной поверхности крыши среднего мозга у куриных эмбрионов 18—21 дня развития приводила к полному подавлению без извращения знака. Введение ГАМК куриным эмбрионам 15—16-го дня инкубации через несколько секунд уничтожало СП, которые спустя некоторое время вновь восстанавливались. Аппликация ГАМК на стрихнинизированный участок крыши среднего мозга куриного эмбриона 18—21-го дня развития приводила к замещению ВП положительным колебанием. В связи с этим был сделан вывод о наличии возбуждающих и тормозящих синапсов уже в эмбриональном периоде развития и отсутствии избирательного блокирующего влияния ГАМК на возбуждающие синапсы (Писарева, 1962, 1966). Сходные данные получены Пурпура (Purpura, 1961b), который у новорожденных котят видел блокирующее влияние ГАМК на поздние компоненты ПО. Данные электрофизиологического анализа действия ГАМК на кору мозга в онтогенезе показали ее депрессивный эффект в течение первой недели после рождения (Krnjević, 1965). Аппликация ГАМК на гомолатеральную область коры подавляла ВП, который появлялся через несколько дней после рождения у новорожденных крысят и котят (Myslivec̆ek a. Hassmannova, 1963). У котят 1—4-дневного возраста наложение ГАМК вызывало угнетение отрицательного ПО, вызванного электрическим раздражением седалищного нерва (Баклаваджян и Адамян, 1964).

Анализ действия ГАМК на ВП коры крыс и щенков (в 5—21-дневном возрасте) при раздражении медиального коленчатого тела показал

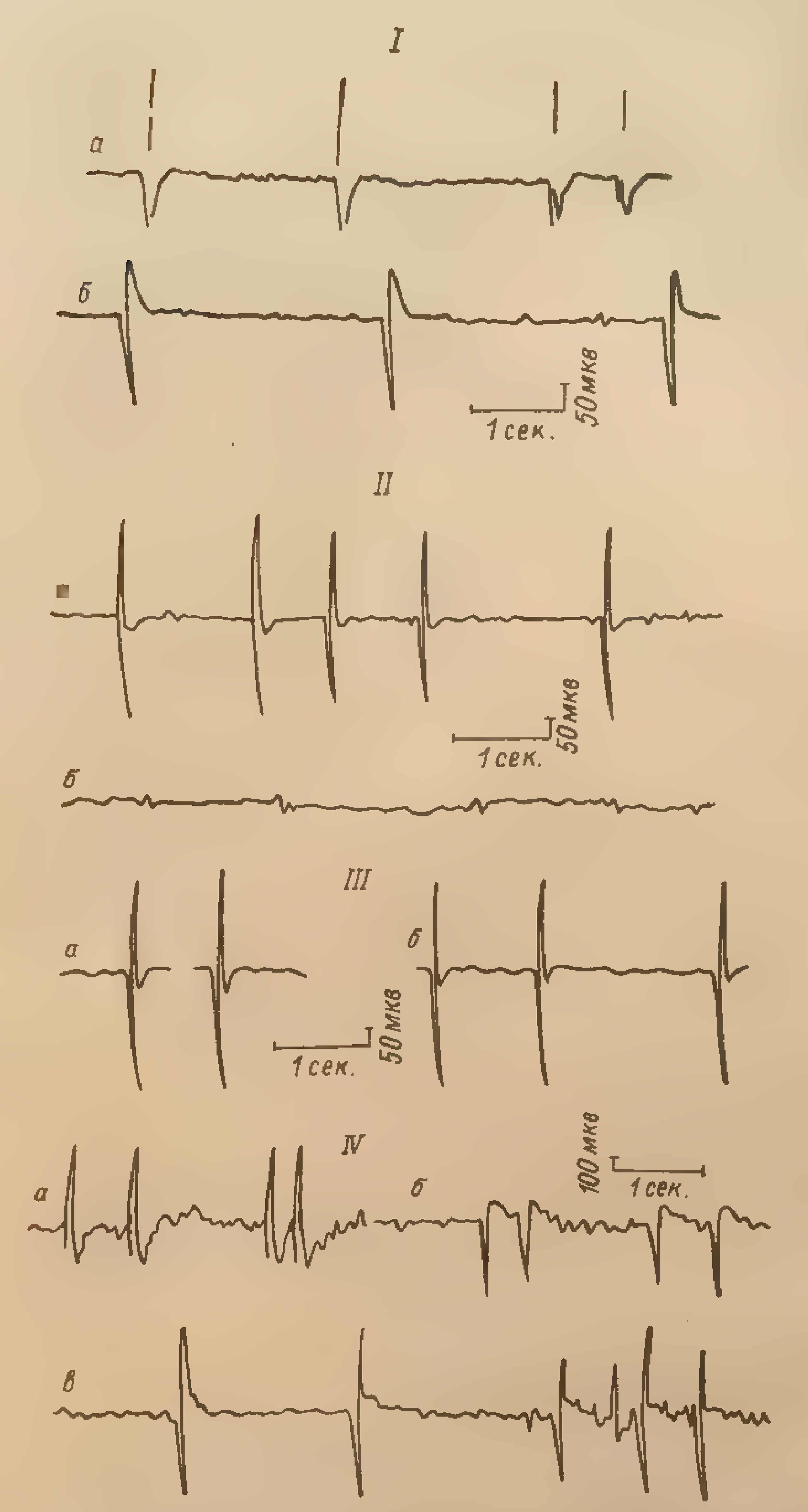


Рис. 11. Влияние ГАМК на стрихниновый потенциал.

I, а и *II, а* — аппликация 1%-м стрихнином; *I, б* и *III, б* — аппликация 1%-й ГАМК; *II, б* и *IV, б* — аппликация 10%-й ГАМК; на *III, а* и *IV, а* — аппликация кристаллического стрихнина; *IV, в* — после вторичной стрихнизации.

изменение ее эффекта в соответствии с возрастом животных. Аппликация ГАМК на кору молодых крыс (до 7-дневного возраста) вызывала увеличение не очень значительной позитивной фазы коркового ответа, в то время как отрицательная фаза в основном блокировалась ГАМК. У трехнедельных крысят отмечали лишь подавляющий эффект ГАМК на оба компонента кортикального потенциала. У собак ингибирующее действие ГАМК на кору мозга выявлялось только между 14 и 21 днем жизни (Sobotka et al., 1965). Эксперименты на новорожденных животных, проведенные Джавришвили (1960, 1963а, 1963б), выявили, что в первые часы после рождения ПО кожной проекционной области коры имеет отрицательный знак. Под действием ГАМК происходит его инверсия в позитивную волну. По-видимому, ГАМК избирательно действует на нервные структуры в поверхностных слоях коры (апикальные дендриты пирамидных нейронов и промежуточные нейроны) и проявление ее эффекта зависит от уровня поляризации постсинаптической мембраны в момент прихода пресинаптического импульса.

Эволюция действия ГАМК на синаптические системы коры в процессе онтогенеза представлена в исследованиях Аты-Мурадовой (1963, 1964, 1967, 1968), которая на основании анализа экспериментов на зреющем мозге и мозге взрослых животных установила, что система синапсов, формирующих отрицательный ответ новорожденного, обладает врожденной высокой чувствительностью к ГАМК. В раннем онтогенезе ГАМК обладала способностью активизировать гиперполяризационные синаптические организации, которые включались в функцию только после аппликации ГАМК (феномен остаточной позитивности после восстановления отрицательного ответа новорожденного). Так, аппликация 1%-й ГАМК на кору новорожденного кролика вызывала исчезновение отрицательного ответа с появлением положительного колебания меньшей амплитуды и с большим латентным периодом. После созревания на 10—20-й день первичного положительного компонента ВП ГАМК блокировала и этот компонент ответа вследствии незрелости в этом возрасте ГЭБ или стадийной чувствительности к ГАМК со стороны аксо-соматических синапсов. После 25-го дня жизни аппликация 0.5%-й ГАМК почти мгновенно и глубоко подавляла первичный отрицательный компонент ПО. Вследствие этого возрастала длительность положительного компонента ПО на величину, равную длительности исчезнувшего отрицательного компонента. Положительный компонент ПО и вторичный отрицательный компонент у животных этого возраста были уже нечувствительны к ГАМК. Анализ действия ГАМК на комплекс ВП взрослого животного, проведенный на больших временных развертках и при сравнении потенциалов, одновременно отводящихся из четырех пунктов коры, показал, что ГАМК мгновенно и очень глубоко подавляет только первичный отрицательный компонент, не изменяя вторичный и, наоборот, выявляет новый «третичный» отрицательный компонент (Ата-Мурадова, 1967). Такое различие в действии ГАМК, по-видимому, обусловливается гетерогенностью и химическими особенностями структурных элементов постсинаптических мембран, которые определяют возможность проявления ее эффектов в их рецепторных участках.

Тормозящий эффект ГАМК в разных отделах мозга. Многие исследователи акцентируют внимание на тормозящем эффекте ГАМК при ее воздействии на различные отделы головного мозга. При ее аппликации на поверхность сенсорной коры крысы (Bindmann et al., 1962) был показан генерализованный блокирующий эффект на всю нейронную активность по мере диффузии ГАМК в толщу серого вещества. Предполагается неспецифическое влияние ГАМК на возбудимую мембрану, в результате чего отменяется приходящий афферентный залп и постси-

наптическая дендритная спайковая активность, причем скорость диффузии зависела от концентрации раствора ГАМК. Аппликация ГАМК вызывала депрессию поверхностно-отрицательного спайка без изменения 1-го спайка на альвеолярной поверхности гиппокампа морских свинок, вызванного стимуляцией краниальной границы plasterium (Gessa et al., 1967). ГАМК оказывала сильный депрессивный эффект при наложении на нейроны дорсальных полей гиппокампа наркотизированных кошек, где она сильно, но на краткий срок тормозила как спонтанную активность нейронов, так и активность, вызванную действием L-глутаминовой кислоты, и способствовала увеличению быстрой низковольтной активности. Действие ГАМК проявлялось на всех глубинах коры гиппокампа (Biscoe a. Straughan, 1966). У кошек и морских свинок с первичным эпилептогенным очагом, вызванным нанесением окиси алюминия на гиппокамп, введение ГАМК во вторичный эпилептогенный очаг, появляющийся в симметричном гиппокампе, приводило к блокаде или угнетению фокальной и распространяющейся эпилептиформной активности, что проявлялось в уменьшении отрицательной волны первого компонента ответа и подавлении позднего компонента и спонтанных эпилептических разрядов (Guerrero-Figueroa et al., 1965). В гиппокампе кроликов ГАМК вызывала подъем порога разряда последействия до 13% фона, возвращение которого к исходному уровню происходило через 30 мин. (Ivaldi et al., 1965).

Микроинъекция ГАМК (10^{-4} моль) в ядро тройничного нерва и в подъязычное ядро приводила к подавлению спонтанной и вызванной активности нейрона (Kawamura ei al., 1961). ГАМК через сотые доли секунды после ее попадания на клетки грушевидной коры угнетала их активность, но ее действие было кратковременным (Legge et al., 1966). Введение ГАМК в область крестовидной борозды кошек оказывало подавляющее влияние на активность нейронов и на антидромное воздействие на клетки Беца (Crawford a. Curtis, 1964). Локальное наложение ГАМК на нейроны paleopallium лягушки также приводило к торможению отрицательных колебаний и смене комплекса пик-волны на активность медленных положительных спайков. Авторы (Servit et al., 1967) полагают, что колебания комплекса пик-волна являются продуктом синхронизованных потенциалов деполяризации отростков, отходящих от аксона нервной клетки в дендритном слое, и в то же время тормозят активность нейронов в зернистом слое.

При действии ГАМК на кору мозжечка также уничтожаются поверхностные дендритные отрицательные и постсинаптические потенциалы, как и при ее аппликации на кору больших полушарий, но при этом не выявляется электропозитивность, что объясняется относительно малым количеством тормозных синапсов в коре мозжечка интактных животных (Purpura a. Grundfest, 1957). По данным Голдринга (Goldring a. O'Leary, 1960), нанесение ГАМК на кору мозжечка извращает фазы дендритного потенциала и не изменяет МОП. Предполагается, что первый отрицательный компонент ПКО является отражением активности апикальных дендритов поверхностных слоев коры, а МОП — результатом постсинаптического возбуждения более глубоких корковых элементов. Характерно, что ГАМК подавляет ПКО лишь в месте отведения и не действует на них в месте раздражения (Ochs, 1962, 1965).

Изучение влияния ГАМК на кору мозжечка позволило установить некоторые несоответствия в концепции Пурпура, в частности, о наличии специфических субстратов возбуждения и торможения в коре головного мозга. Аппликация 0.25%-го раствора ГАМК вызвала изменение полярности 1-го компонента и уменьшение амплитуды 4-го компонента медленного потенциала на прямое раздражение коры мозжечка (Rhoton

et al., 1960). Подавляя отрицательный компонент ответа, ГАМК усиливала амплитуду и увеличивала длительность положительного компонента. В этом проявляется сходство с ее действием на кору больших полушарий мозга (Fadiga et al., 1962a, 1962b). Быстрое и сильное тормозящее действие ГАМК на клетки мозжечка обезьян было обнаружено при ионофоретическом методе введения (Krnjević a. Phillis, 1963a, 1963b). Аппликация ГАМК на мозжечок наркотизированных кошек облегчала возникновение реакции вовлечения с изменением формы ее потенциалов, но не влияла на синхронность (Carrea et al., 1964). Локальное нанесение ГАМК на кору больших полушарий кроликов также вызывало изменение потенциалов вовлечения в виде замены главного отрицательного компонента положительным и увеличение следовой положительности, которая при ее аппликации сливалась с главным компонентом (Goldring et al., 1958). Наложение ГАМК на нейроны первичной области зрительной коры кошек обусловливало ослабление спонтанной и вызванной световым раздражением активности нейронов. Двоякого тормозного и возбуждающего действия ГАМК на один и тот же нейрон не наблюдали (Banetato et al., 1963). Аппликация ГАМК на лобную кору крыс и сигмовидную извилину кошек вызывала появление в вентральных таламических ядрах ритмических биопотенциалов (8—15 кол./сек.) и реактивных потенциалов в ритме светового раздражения. В других таламических структурах у крыс отмечали сдвиги, синхронные с таковыми в лобной доле. Воздействие ГАМК на затылочную зону коры крыс обусловило подавление реактивных потенциалов в коре и наружном коленчатом теле на одиночные световые вспышки и не меняло таковых на ритмическую световую стимуляцию. Описанные изменения в электрической активности таламических ядер после воздействия ГАМК на кору можно отнести за счет нарушения кортико-фугальных влияний, когда тормозному влиянию подвергаются не только афферентные, но и эфферентные нейроны, образующие кортико-фугальные пути к различным ядрам ствола и промежуточного мозга (Батуев и др., 1966).

Данные о синаптическом влиянии ГАМК свидетельствуют о том, что внутриартериальное введение ГАМК (10 мг/кг) вызывает уменьшение постганглионарных волокон симпатических ганглиев, но не оказывает влияния на потенциалы волокон, которые не прерываются в ганглии (Honour a. McLennan, 1960; Matthews a. Roberts, 1961). Инъекция ГАМК (8 мг/кг, в/бр) цыплятам вызывала у них развитие глубокого депрессивного состояния и синхронизацию ЭЭГ с появлением двухфазных пиков и веретен (Kramer a. Seifter, 1966).

Анализ действия ионофоретически введенной ГАМК на биоэлектрическую активность маутнеровских нейронов золотой рыбки выявил пространственную специфичность, проявившуюся в том, что депрессивный эффект ГАМК возникал лишь в случае ее воздействия на районы клетки, имеющие тормозные синапсы. Приложенная к мембране тела маутнеровского нейрона ГАМК уменьшала амплитуду пиковых потенциалов и зачастую предупреждала их возникновение во время ортодромного возбуждения. Одинаковой чувствительностью к ГАМК обладала мембрана аксонного холмика, тела маутнеровского нейрона и проксимальные участки латерального дендрита, т. е. области, соответствующие зоне распространения окончаний тормозных волокон контралатерального VIII нерва. Мембрана дистальных участков дендритов, соответствующих зоне распространения возбуждающих окончаний ипсалатерального VIII нерва, оказалась по существу нечувствительна к ГАМК. В опытах на наркотизированных золотых рыбках с платиновыми биполярными электродами для орто- и антидромного раздражения маутнеровских нейронов было показано, что ГАМК может действовать на возбуждающие кон-

такты как пресинаптически, так и постсинаптически (Diamond, 1963, 1968).

Ионофоретическое введение ГАМК и β-аланина блокировало спонтанную и синаптически вызванную активность нейронов ствола мозга (Curtis a. Koizumi, 1961; Bradley a. Wolstencroft, 1965). В зоне pericruciate коры ГАМК и β-аланин также тормозили активность глубоких пирамидных клеток (Curtis et al., 1967). Гиперполяризующее действие ГАМК было установлено в кортикальном отделе пирамидного тракта и гиппокампном пирамидальном слое нейронов кошки (Salmoiraghi a. Stefanis, 1967). Сильное торможение нейронов перегородки мозга обездви-

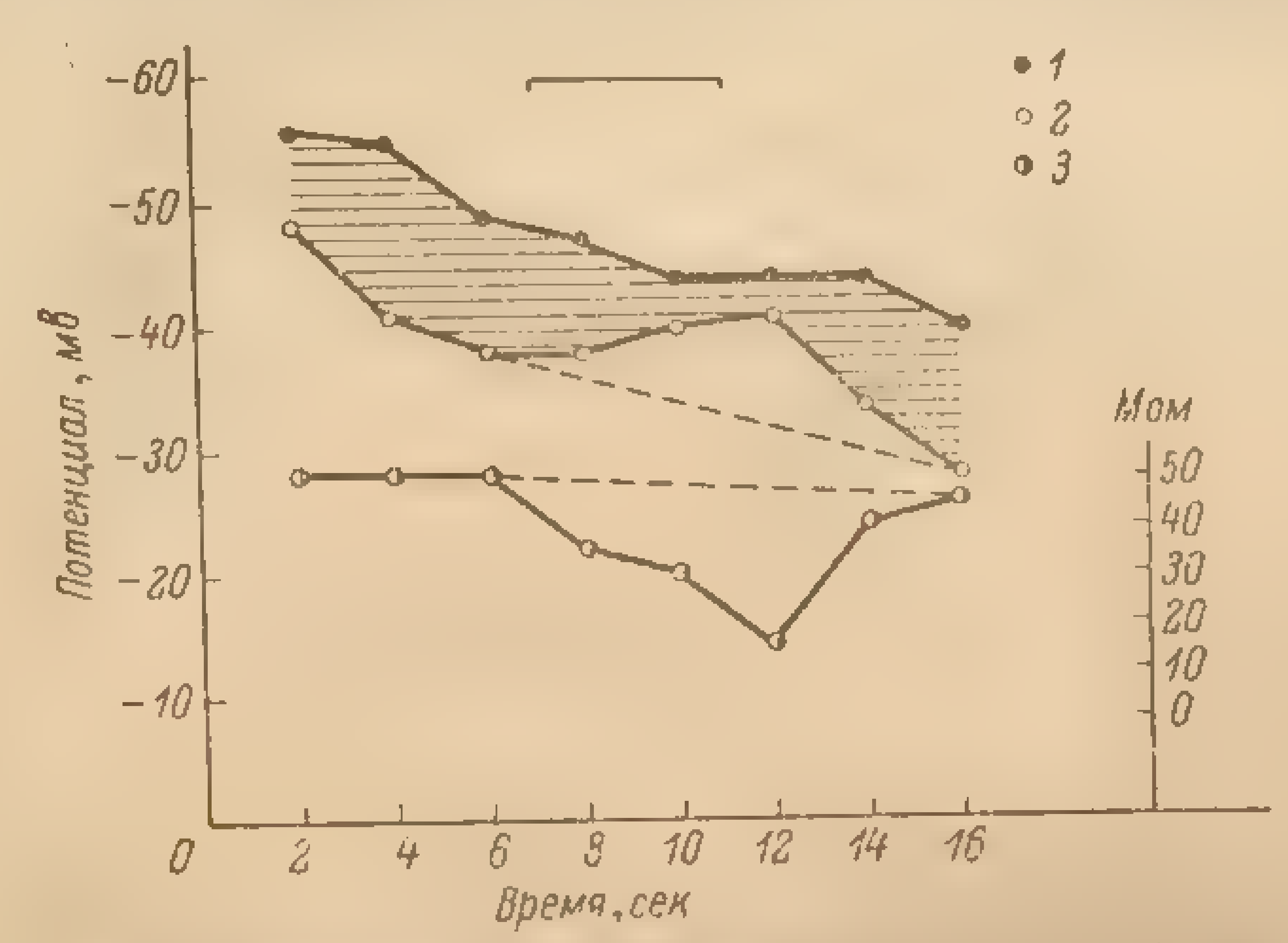


Рис. 12. Эффекты ГАМК на нейроны коры (ионофоретическое введение; отведение калийцитратным электродом (Krnjević a. Schwartz, 1968).

1 — потенциал покоя мембраны; 2 — пиковое значение ТПСП, вызванное одиночной импульсной стимуляцией поверхности коры; 3 — сопротивление мембраны, проверяемое импульсами в 10 мсек.

Заштрихованная область — амплитуда ТПСП; *пунктир* — вероятное временное течение спонтанных изменений потенциала покоя и сопротивления; *горизонтальная скобка* — время приложения ГАМК током 40 на.

женных кроликов наблюдалось при микроионофорезе ГАМК с последующим быстрым восстановлением исходной активности после прекращения ее микроаппликации (Herz a. Gogolak, 1965).

Детальные исследования действия ГАМК на клетки коры, проведенные Крньевиком (Krnjević a. Schwartz, 1966a, 1966b, 19677a, 1967b, 1968; Krnjević et al., 1966a, 1966b; Galindo et al., 1967) с применением спаренных стеклянных микроэлектродов диаметром кончика меньше 1 мк и расстоянием между ними 10—100 мк, показали, что ГАМК вызывает значительное торможение активности нейронов, имитируя эффект синаптического торможения. Введенная ГАМК быстро угнетала спонтанные и вызванные ВПСП и ТПСП, а также импульсную активность нейронов в результате гиперполяризации мембраны и сдвига мембранного потенциала в направлении ТПСП до уровня его пика с возникновением эффекта окклюзии (рис. 12). Измерение сопротивления мембраны нейронов в течение воздействия ГАМК свидетельствовало о значительном уменьшении, в среднем на 28.7%. Это падение в сопротивлении, сопровождающееся гиперполяризацией, было частично обратимым. Гиперполяризующий эффект ГАМК мог быть повторно показан без проявления десенсибилизации даже при длительном воздействии ГАМК на одном и том же нейроне. Проприоцептивные клетки клиновидного ядра про-

явили наибольшую чувствительность к действию ГАМК, которая вызывала отчетливое торможение в 21-м нейроне клиновидного ядра обезьяны. Ортодромное возбуждение осязательных клеток, возникающее при раздражении заднего столба, также сравнительно легко блокировалось ГАМК, которая даже в очень больших дозах не оказывала эффекта на их антидромное возбуждение, вызванное раздражением медиальной петли. На клетки нейроглии в малых дозах ГАМК не оказывала гиперполяризующего действия в отличие от нейронов, лишь большие дозы вызывали деполяризующий эффект без уменьшения сопротивления мембран клеток нейроглии.

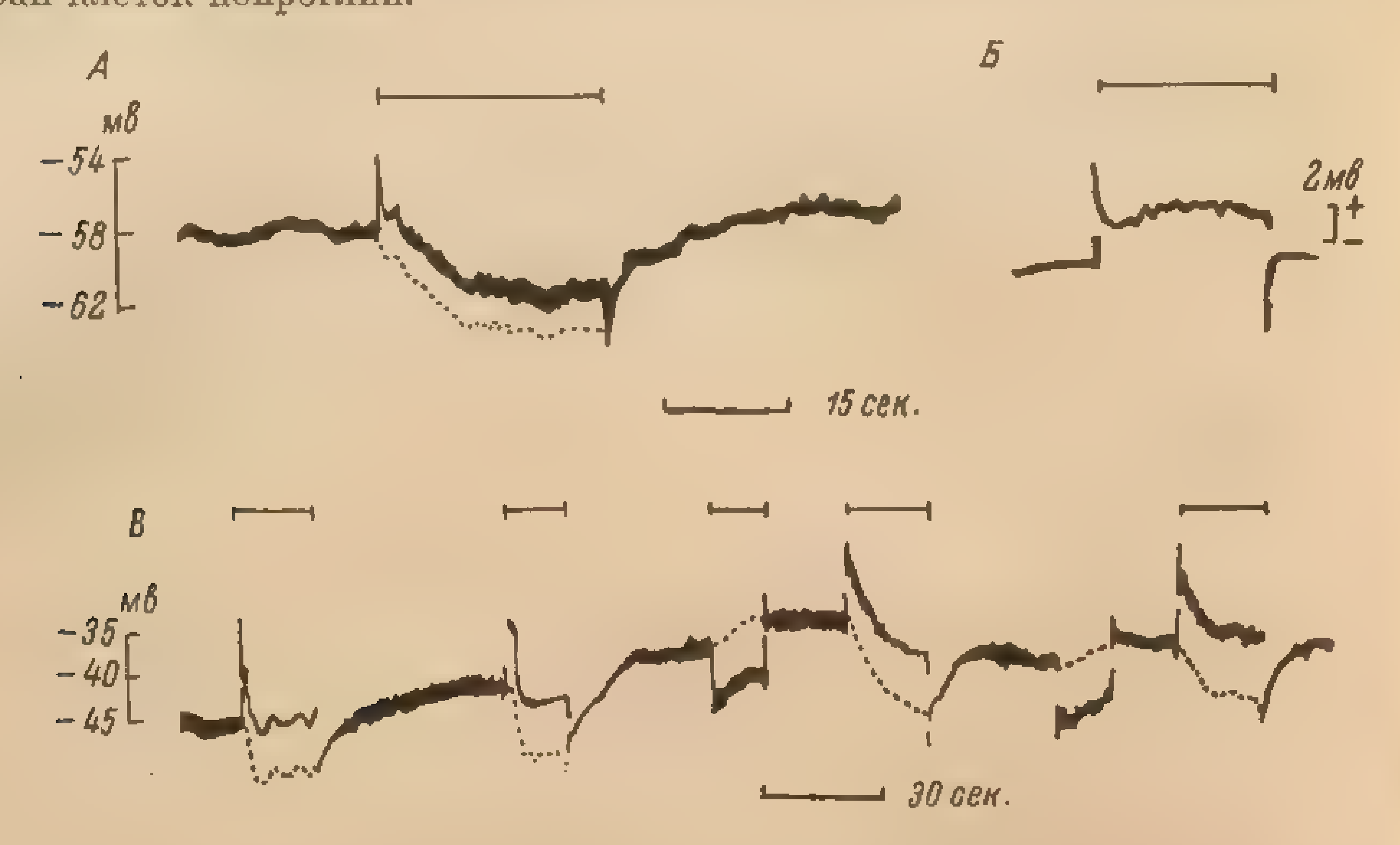


Рис. 13. Действие ГАМК на потенциалы покоя (Obata et al., 1967).

А и *В* — мембранные потенциалы двух различных нейронов; *Б* — артефакт, записанный во внеклеточном положении сразу после удаления электрода из нейрона *А* при приложении того же тока, как и в *А*.
Горизонтальные скобки — время приложения ГАМК с катионным током 500 на; *точечная линия* — очищенный трансмембранный потенциал при ионофорезе, получаемый исключением ионофоретического тока.

Гиперполяризующее действие ГАМК было также отчетливо выявлено на нейронах ядер Дейтерса (Obata, 1965; Obata et al., 1967), получающих тормозную иннервацию из клеток Пуркинье мозжечка (Ito a. Yoshida, 1964, 1966; Ito et al., 1964, 1966). Введенная вблизи нейронов Дейтерса ГАМК обусловливала сильное и быстрое (в течение 5 сек.) подавление вызванных ТПСП в мозжечке, которое сохранялось лишь в период аппликации и полностью обращалось после прекращения ее введения. Внеклеточная аппликация ГАМК вызывала также сдвиги мембранного потенциала (3—8 мв) в направлении гиперполяризации и торможение спайковых потенциалов, в то время как проводимость мембраны увеличивалась. ВПСП, вызванные стимуляцией мозжечка, подавлялись на 60—80% в процессе действия ГАМК. После прекращения ее действия следовало увеличение амплитуды спайкового потенциала и постдеполяризации, а также уменьшение постгиперполяризации мембраны. На рис. 13 показано действие ГАМК на потенциалы покоя и на рис. 14 — вызванное ею торможение потенциалов действия и ВПСП.

Возбуждающее действие ГАМК на корковые нейроны. Возбуждающее влияние ГАМК на корковые нейроны выражается в возрастании амплитуды позитивной фазы первичного ответа (Mahnke a. Ward, 1960), появлении небольшого позднего МОП и в возникновении у ненаркотизированных животных спонтанных непериодически повторяющихся по-



ложительных волн (Nagasima, 1960). В дозе 0.2—0.5 мг/кг ГАМК усиливала ВП на раздражение сетевидной формации. Положительная фаза ВП специфической природы под влиянием ГАМК либо не изменялась, либо слегка уменьшалась, что могло быть связано с общей десинхронизацией активности неокортекса. Поверхностно-отрицательный компонент ВП при раздражении средних ядер таламуса исчезал или резко уменьшался в результате общего снижения возбудимости поверхностных дендритов коры (Monnier a. Romanowski, 1962).

Крепакс и Инфантеллина (Crepax a. Infantellina, 1959, 1960) считают, что ГАМК наряду с подавлением процессов активации апикальных дендритов пирамидных клеток может усиливать при местной аппликации

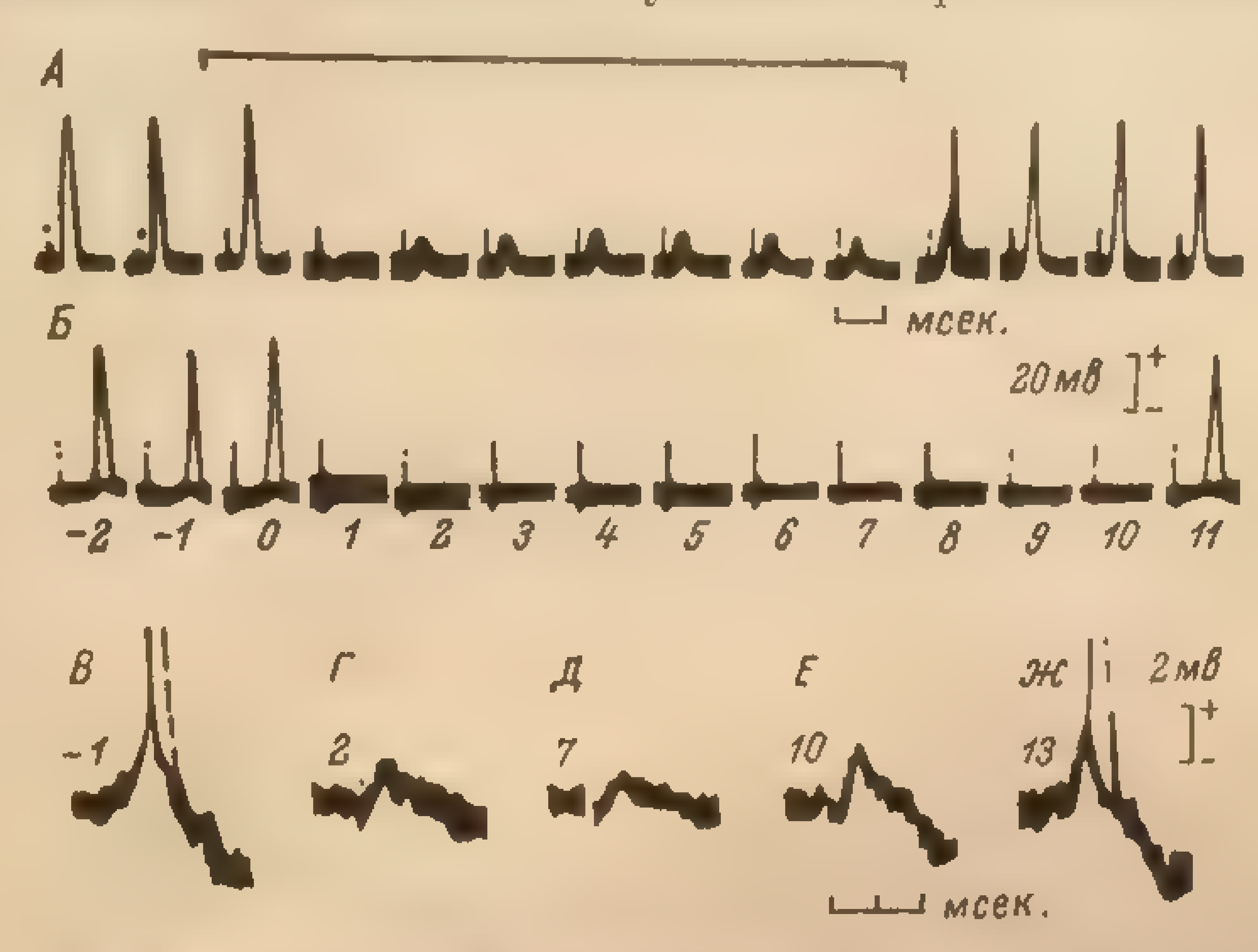


Рис. 14. Депрессивное действие ГАМК на потенциалы действия и ВПСП (Obata et al., 1967).

А — антидромный потенциал; *Б* — ортодромный потенциал, вызванный стимуляцией мозжечка; *В—Ж* — ортодромный потенциал, взятый с бо́льшим усилением, чем *Б*, и в указанное время. *Цифры ниже записи Б* — время начала каждой записи в секундах; *нуль* относится к началу введения ГАМК; *горизонтальная скобка* — время приложения ГАМК с катионным током 500 на. ВПСП в *В—Ж* сопровождались ТПСП.

спонтанную ЭЭГ, увеличивать амплитуду и длительность реакций на электрическое раздражение и оказывать избирательное подавляющее действие на отрицательную компоненту этой реакции. Введение ГАМК (2 мг/кг, в/в) ненаркотизированным кроликам сопровождалось реакцией пробуждения на ЭЭГ (десинхронизация в коре и синхронизация в гиппокампе). Электрическое раздражение мезэнцефалической ретикулярной формации и вентро-медиального таламуса вызывало реакцию пробуждения, которая не блокировалась ГАМК (Romanowski a. Monnier, 1962). Инъекция ГАМК (2 мг/кг, в/в) обусловливала повышение частоты разрядов миндалевидного ядра или перегородки эпилептогенными стимулами значительно большее, чем до ее введения (Sommer-Smith et al., 1965). Внутрицистернальное введение ГАМК (15 мг) бодрствующим собакам вначале вызывало блокаду электрической активности, а затем судорожные разряды в коре и таламусе (Traczyk, 1960). Изменения в фоне ЭЭГ с появлением особых пиков отмечали у нормальных собак, когда концентрация ГАМК в их крови превышала 0.56%, а у эпилептических собак — уже при 0.013% ее содержания в крови (Ishino, 1960).

Внутрижелудочковое введение собакам ГАМК в количестве 0.5 мл 3—5%-го раствора вызывало двигательное возбуждение с тонико-клони-

ческими судорогами и регистрацией на ЭЭГ реакции активации (Haulica et al., 1964a). Инъекция 0.03—0.05 мл 1—2%-х растворов ГАМК в наружное коленчатое тело зрительного бугра кошки приводила к увеличению амплитуды и частоты спонтанных разрядов в нем. При большей концентрации ГАМК (5%-й раствор) эффект усиления активности распространялся на всю кору больших полушарий. Стимулирующее действие ГАМК исчезало после локального введения атропина, что свидетельствует о холинергической природе данного эффекта. Под действием ГАМК восстанавливался также ответ на прерывистую световую стимуляцию, угнетенный введением барбитуратов (Haulica et al., 1964b). Считают, что ГАМК сначала возбуждает сетчатое вещество среднего мозга, а затем таламическую систему. Местное наложение ГАМК на кору крыс вызывало превращение нулевого заряда поверхности коры в отрицательный, т. е. деполяризацию дендритов. Катодная поляризация имитировала эффект ГАМК, а анодная — его устраняла (Caspers, 1960).

Действие производных ГАМК на кору мозга. Лиссак (Lissak et al., 1961), проводя наблюдения с «тормозным веществом», экстрагированным из ткани мозга собаки или быка, показал различие в его эффектах на кору по сравнению с действием ГАМК и БОГАМК. При барбитуратном наркозе животных аппликация тормозного вещества на их кору уменьшала частоту и увеличивала амплитуду волн на ЭЭГ; ГАМК и БОГАМК не оказывали такого действия, их внутривенное введение не влияло также на деполяризацию дендритных потенциалов, в то время как инъекция тормозного вещества не только уменьшала деполяризацию, но и вызывала гиперполяризацию.

Аппликация БОГАМК на кору кошек в месте отведения вызывала значительное уменьшение амплитуды отрицательного и положительного компонентов прямого коркового ответа; в ТКП отрицательный компонент уменьшался, а первичный положительный не изменялся. Компоненты ВП, регистрируемого в первичной и вторичной соматосенсорных областях при электрическом раздражении поверхностной ветви лучевого нерва, при аппликации БОГАМК подавлялись. При введении БОГАМК в соматосенсорные переключающие ядра таламуса уменьшались амплитуды таламического ответа и вторичной соматосенсорной области коры на раздражение лучевого нерва (Minobe, 1963).

ГАМК-холин показал сильное влияние на ПО, вызванные раздражением контралатерального малоберцового нерва электрическим импульсом (Takahashi et al., 1958). При аппликации на кору ГАМК-холин ($4 \cdot 10^{-5}$—$4 \cdot 10^{-4}$ моль/л) вызывал угнетение поверхностно-положительного и отрицательного компонентов ПО с более длительным течением первого, а также угнетение отрицательных компонентов местного ответа на электрическое раздражение коры при отсутствии изменения положительного компонента (Takahashi et al., 1959a).

Интрацистернальное введение кроликам ГГМК (20 мг/кг) отчетливо выявило возбуждающее действие этого вещества с проявлением судорожной активности на ЭЭГ (Jinnai et al., 1966; Jinnai a. Mori, 1967). Внутрицистернальная инъекция 10 мг гомокарнозина ингибировала судорожную активность коры кроликов, вызванную действием цитрата натрия.

Среди производных ГАМК наиболее детально изучено действие ГОМК на кору животных. Перерезки в опытах на кошках с вживленными электродами в различные отделы головного мозга: среднемозговой, мостосреднемозговой и ромб-энцефалический, позволили установить, что инъекция ГОМК вызывала у животных различные фазы сна. При введении ГОМК (200—400 мг/кг, в/в) у всех животных, даже с перерезками на преколликулярном уровне, на ростральной границе продолговатого мозга и на уровне C_1 спустя 2—6 мин. после развития сна наступала па-

радоксальная его фаза с синхронизацией биоэлектрической активности. Фаза длилась 3—10 мин. и не отличалась от таковой во время естественного сна. Медленная электрическая активность начальной стадии сна отсутствовала у этих кошек после перерезок (Matsuzaki a. Takagi, 1967a, 1967b). В возникновении парадоксальной фазы сна главную роль играют структуры мозга, на которые действовала ГОМК. Для развития медленной электрической активности начальной стадии сна в сетевидной формации, по-видимому, необходимы влияния структур переднего мозга. Повторное введение спустя 1 час 200 мг/кг ГОМК вновь вызывало возобновление парадоксальной фазы сна. По данным французских исследователей (Delorme et al., 1966), ГОМК и ГБЛ, введенные в яремную вену (100—200 мг/кг) через 15—20 мин. после окончания спонтанной парадоксальной фазы сна, в 90% случаев через 4 мин. вновь вызывали ее возобновление, длящееся 1—2 мин. Предварительная инъекция ниаламида (10 мг/кг) предотвращала действие ГОМК. Для возникновения парадоксальной фазы сна под влиянием ГОМК существенное значение имеет ее доза и способ введения. Малые дозы ГОМК (60—120 мг/кг) вызывали эпизодический синхронизированный сон без признаков парадоксальной фазы. Большие дозы ГОМК (500—1000 мг/кг) вызывали лишь короткие эпизоды парадоксальной фазы после длительного периода анестезической стадии. Интракаротидная инъекция ГОМК (40—60 мг/кг) также приводила к появлению парадоксальной фазы сна, но ее внутрибрюшинное введение (250 мг/кг) не оказывало эффекта.

Введение крысам эквимолярных доз ГОМК или ГБЛ (700 мг/кг, в/бр) вызывало депрессию на ЭЭГ с уменьшением амплитуды быстрых и увеличением амплитуды медленных потенциалов с возникновением, а затем и извращением веретен (Sprince et al., 1966). Этому предшествовало уменьшение мозгового кровотока, которое затем сменялось длительным его увеличением. Инъекция кошкам ГОМК (100 мг/кг, в/в) уменьшала длительность реакции пробуждения при раздражении мезенэнцефалической ретикулярной формации, а также усиление таламо-кортикальной реакции вовлечения и удлинение во времени вызванной судорожной активности в лимбической системе (Drakontides et al., 1962). При этом на ЭЭГ возникали последовательно сменяющиеся обратимые изменения: вспышки гиперсинхронной активности (200—400 мкв), непрерывная гиперсинхронная активность (2.5—3 кол./сек., а затем 1—2 кол./сек.), спайковая активность и период отсутствия электрической активности. В течение фазы перемежающейся гиперсинхронной активности в ответ на слуховые и тактильные раздражения возникала отчетливая реакция пробуждения, которая в дальнейшем исчезала. Во время спайковой активности, регистрируемой в период восстановления, в ответ на те же внешние раздражители возникали судорожные подергивания мышц (Marcus et al., 1967). Реакцию пробуждения на ЭЭГ кошек с синхронизацией ритмов, характерной для сна, вызванного ГОМК (500 мг/кг, в/в), наблюдали также при интенсивной звуковой стимуляции (Gessa et al., 1967). У кроликов после инъекции ГОМК (70—350 мг/кг, в/в) в гиппокампе регистрировали синхронизированный ритм в 4—6 имп./сек. При повышении дозы до 350—1250 мг/кг в хвостатом ядре и таламических структурах появлялись медленные волны (1—3 имп./сек. до 250—750 мкв), а в коре мозга — группы веретен; в сетевидной формации среднего мозга в этот период регистрировали быструю низкоамплитудную активность. Дальнейшее повышение дозы до 600—1200 мг/кг вызывало угнетение ретикулярных механизмов бодрствования и их восходящих путей, что проявлялось в снижении длительности и повышении порогов реакции пробуждения, исчезающих при дозе 940—1350 мг/кг. При этом в сетевидной формации среднего мозга появлялись медленные волны. При более высоких дозах

наблюдалось угнетение и ретикуло-спинальных механизмов. Введение 2.0—2.5 г/кг ГОМК приводило к появлению зон «электрического молчания» в корково-подкорковых областях. Токсические дозы ГОМК (2.8 г/кг) вызывали появление локальных эпилептогенных разрядов в корковых и подкорковых структурах (Schneider et al., 1963). Появление зон электрического молчания сопровождалось миоклоническими судорогами и общим возбуждением животных, которое затем исчезало с увеличением зон электрического молчания во всех площадях мозга и увеличением амплитуды вызванных ответов (Winters, 1965). Последующее детальное изучение эпилептиформного действия ГОМК подтвердило, что спонтанные и вызванные тактильным или звуковым раздражениями миоклонические подергивания наблюдаются через 30—60 мин. после введения ГОМК кошкам (0.7—1 г/кг, в/бр). В этот период кошка лежит на боку с открытыми глазами, дыхание затруднено, слизистые гиперемированы. Сенсорные раздражения вызывают реакцию активации. Повторные звуковые

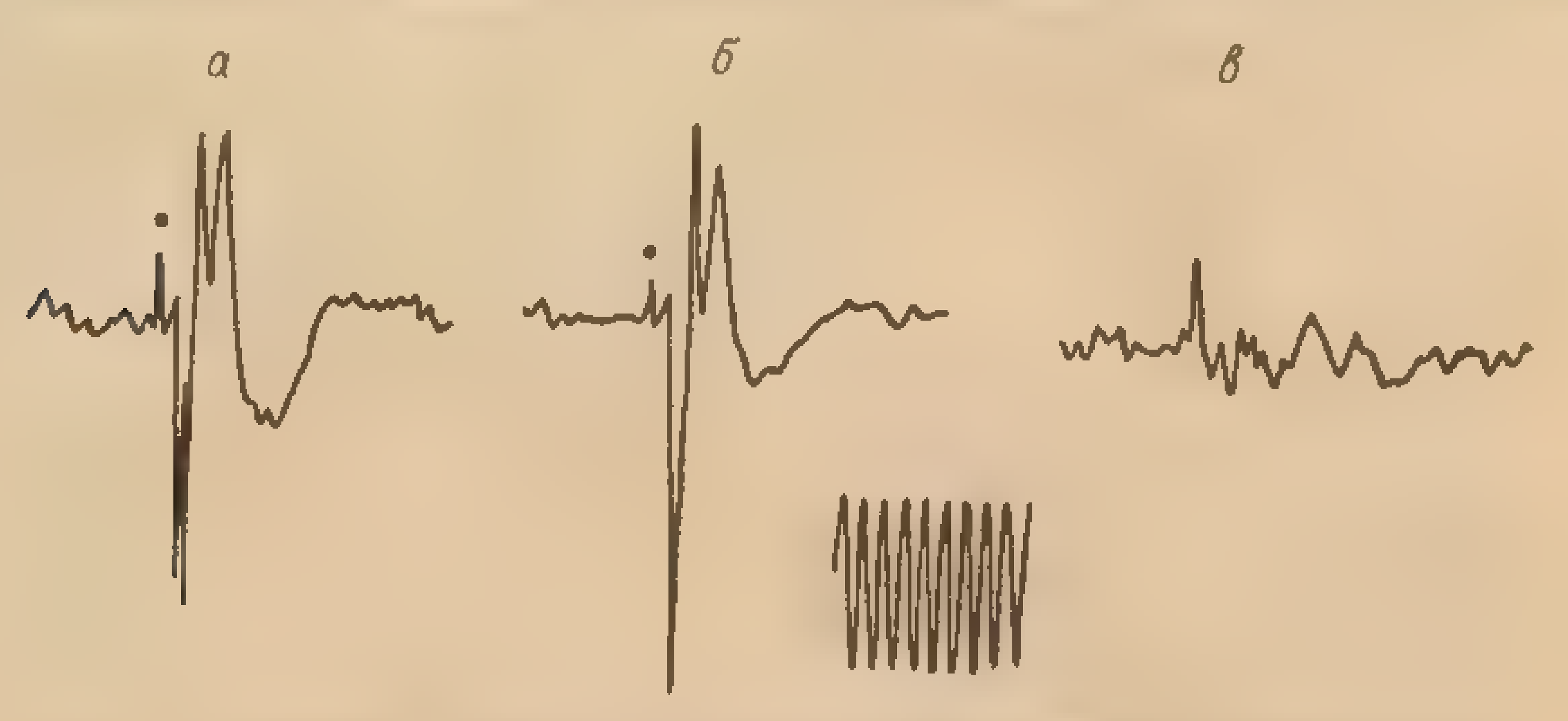


Рис. 15. Сравнение действия веществ на вызванный потенциал tectum opticum цыпленка (Scholes, 1966).

а — норма; *б* — ГОМК (240 мг/кг, в/в); *в* — ГАМК (1.0 г/кг, в/в).

воздействия приводят к судорожному припадку, который выявляется на ЭЭГ, вслед за ним появляется короткий период депрессии (Winters a. Spooner, 1965, 1966).

В опытах на кошках было показано также влияние ГОМК на транскаллозальные и дендритные потенциалы (Закусов и Островская, 1967). Начиная с дозы 400—500 мг/кг ГОМК отчетливо увеличивала амплитуду обоих компонентов ТКП, а также их длительность; при этом в большей степени увеличивалась амплитуда и длительность позднего положительного ответа, тогда как первый отрицательный компонент нарастал лишь незначительно и его изменения не коррелировали со степенью синхронизации ЭЭГ. Амплитуда основного отрицательного компонента дендритного ответа также несколько увеличивалась, но эти изменения не достигали степени изменения аналогичного компонента ТКГ.

Изучение влияния ГАМК и ГОМК на спонтанную активность и вызванные световым раздражением ответы нейронов области tectum opticum цыпленка выявило различие в действии этих веществ. ГАМК (1 г/кг, в/в) не оказывала эффекта на спонтанную и вызванную активность области tectum opticum. ГОМК (20—360 мг/кг, в/в) же угнетала спонтанную активность и увеличивала вызванную активность через 15 мин. после ее введения (рис. 15). Тем самым было показано, что ГАМК действует в области аксо-соматических синапсов, не оказывая влияния на аксо-дендритические. ГОМК же избирательно нарушает синаптическую передачу в аксо-дендритических синапсах, а в аксо-соматических облегчает

(Scholes, 1966). Способность ГОМК избирательно нарушать синаптическую передачу в аксо-дендритических синапсах объясняет ее эффект торможения вызванных потенциалов двигательных нейронов при раздражении моносинаптических путей, так как окончания мышечных нервных волокон группы Ia входят в состав аксо-дендритических синапсов спинного мозга (Bodian, 1966).

Отмечено влияние ГОМК на проведение возбуждения в афферентных путях чревного нерва (Чурюканов, 1966). Кортико-висцеральное действие ГОМК (200—4000 мг/кг, в/в) проявлялось в изменении потенциалов коры, возникающих при раздражении чревного нерва. Потенциалы, вызванные стимуляцией седалищного нерва, или не изменялись вовсе, или возрастали. ГОМК также оказывала угнетающее влияние на потенциалы срединного центра и мезэнцефалической ретикулярной формации, возникающие при раздражении чревного нерва; разряды, вызванные стимуляцией седалищного нерва, увеличивались.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА ВЫСШУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Изучению влияния ГАМК и ее производных на условнорефлекторную деятельность различных видов животных посвящено лишь несколько работ. Инъекция больших доз ГАМК (3.2 г/кг) затормаживала условную оборонительную реакцию и угнетала рефлексы положения у крыс. Эффект малых доз оказался непостоянным, а дозы ниже 0.8 г/кг не влияли на состояние высшей нервной деятельности (Chiosa et al., 1959). Подтверждением этого являются опыты, в которых введение небольших доз ГАМК (0.5 мг/кг, в/бр) не изменяло у крыс выработанных условных рефлексов и не оказывало эффекта на безусловные рефлексы. У кошек ГАМК (300 мг/кг, per os) также не имела эффекта на защитные реакции (Bhattacharya et al., 1964). Польская исследовательница Серославская (Sieroslawska, 1965) показала, что ГАМК и ее производные (2-пирролидинон, γ-бутиролактон, метиловый эфир и амид ГАМК) ослабляют условную реакцию избегания у крыс в дозах, не влияющих на безусловную реакцию. Внутрижелудочковое введение ГАМК или БОГАМК (10—15 мг) через вживленные канюли в боковые желудочки мозга собак через 5—7 мин. увеличивало латентный период, а затем угнетало слюнной и двигательный компоненты условных рефлексов и задерживало их угасание (Traczyk, 1959, 1962). При этом животные становились сонными, малоподвижными, но через несколько часов их поведение нормализовалось. Скорость наступления максимального эффекта зависела от дозы ГАМК и способа введения. У собак с выработанным условным рефлексом избегания на тон 1000 гц и дифференцировкой на звучание тона 800 гц внутривенное или внутрижелудочковое введение ГАМК или БОГАМК вызывало увеличение латентных периодов условного рефлекса и уменьшение процента правильных ответов. Подобные изменения наблюдали также при остром угасании условного рефлекса и выработке дифференцировки (Mita, 1960). Психотропное действие ГАМК и БОГАМК было также показано на оборонительных рефлексах крыс и обезьян (Hisada a. Hado, 1960).

Лишшак (Lissak et al., 1961) отмечает эффективность лишь «экстракта торможения». Ни ГАМК, ни БОГАМК при их введении собакам (1—10 мг/кг) не оказывали эффекта на выработанные двигательно-пищевые условные рефлексы. Введение им через канюлю в сетевидную формацию среднего мозга 0.01—0.05 мл экстракта торможения из мозга быка усиливало дифференцировку и укорачивало латентный период положительных рефлексов.

Исследование на кошках (John et al., 1960) обнаружило, что после инъекции ГАМК увеличивается латентный период, причем световые условные рефлексы угнетаются сильнее звуковых. На протяжении 30 мин. после инъекции отмечалось понижение или отсутствие пищевой возбудимости.

Введение ГАМК (0.04—0.02 мл; $5 \cdot 10^{-4}$ моль) в зрительную кору одного полушария у кроликов вызывало торможение положительного пищевого условного рефлекса, который проявлялся с противоположного глаза, при этом безусловные рефлексы не страдали. Внутрижелудочковая инъекция ГАМК не нарушала выработанных условных рефлексов (Мэй Чжень-тун и Чжао Шан-цзы, 1960).

Аппликация ГАМК к поверхности коры больших полушарий головного мозга приводила к торможению условного рефлекса, вызываемого адекватным для данной зоны коры раздражителем. При нанесении его на зрительную соматосенсорную и слуховую зоны происходило торможение условного рефлекса соответственно на свет и звонок. Затем наблюдали торможение условных рефлексов на все раздражители, которое продолжалось в течение часа, безусловный пищевой рефлекс при этом не изменялся (Мэй Чжень-тун и Чжао Шан-цзы, 1962). Опыты Батуева и Васильевой (1964) также показали, что локальное воздействие ГАМК на корковую зону зрительного анализатора вызывает подавление зрительных условных рефлексов, но выработанные на звуковой раздражитель условные рефлексы сохранялись. Введение мышам БФГАМК (20 мг/кг) не нарушало двигательной активности, но отчетливо снижало условные пищевые рефлексы и вызывало удлинение суммарного времени пробежек в лабиринте (Хаунина, 1964а).

В разнообразных сериях экспериментов (Батуев и Сытинский, 1964) было проведено исследование влияния ГАМК на условнорефлекторную деятельность различных животных. Наложение 5- и 10%-й ГАМК на затылочную область коры кошек приводило через 2—4 мин. к исчезновению условного пищевого рефлекса на срок от 15 мин. до 2 час., при этом значительно понижались двигательная активность и пищевая возбудимость животных. Аппликация ГАМК в той же концентрации на моторную область коры также подавляла условный рефлекс, восстановление которого происходило значительно быстрее. Инъекция 10%-й ГАМК в толщу серого вещества затылочной области коры обоих полушарий вызывала нарушения лишь световых условных рефлексов, но не влияла на звуковые. У кроликов аппликация 10%-й ГАМК на затылочную область обоих полушарий приводила к исчезновению пищевых условных рефлексов на свет и звук на срок до 4 час. 5%-я ГАМК исключала условнорефлекторную деятельность на 12—30 мин., 1%-я ГАМК вызывала лишь возрастание латентных периодов условного рефлекса. Пищевые условные рефлексы на звук у кошек исчезали через 5 мин. и восстанавливались через 27 мин. после аппликации ГАМК. У крыс после выработки электрооборонительных условных рефлексов на свет или звук аппликация 10- и 25%-й ГАМК на затылочную или сенсомоторную область коры вызывала нарушение этих условных рефлексов. Что касается пищевых условных рефлексов у крыс, то после аппликации 10%-й ГАМК на сенсомоторную кору условный звуковой раздражитель утрачивал свое сигнальное значение и рефлексы исчезали на 20—30 мин., аппликация ГАМК на височную область коры исключала их на 45 мин. и более.

Условный рефлекс как наиболее подвижная функциональная система, в формировании которой роль коры больших полушарий бесспорна, служит наиболее объективным показателем физиологического состояния корковых нейронов после воздействия на них ГАМК. Изучение условнорефлекторной деятельности животных после воздействия ГАМК на раз-

личные области коры позволяет сделать заключение, что ГАМК, вероятно, вызывает временное функциональное выключение коркового участка из общемозговой деятельности.

ВЛИЯНИЕ ГАМК И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Фармакологические эффекты ГАМК и ее производных на организм человека были изучены в связи с их применением в клинике. В сообщении Томаса (Thomas et al., 1933) приводятся сведения об оральном введении ГАМК (3.3 ммоль/кг, ежедневно) в течение 4 дней пациенту с мышечной дистрофией без упоминания о каких-либо побочных эффектах. Внутривенная инъекция 5 или 50—100 мг ГАМК вызывала у людей кратковременную тахикардию с последующим более долгим периодом брадикардии и падение кровяного давления (на 40%) (Elliott a. Hobbiger, 1959). Интересно отметить наличие ряда субъективных ощущений, проявлявшихся в возникновении оцепенелости в конечностях, ощущении покалывания кожи, сухости во рту и в чувстве жара. Через 2—3 мин. указанные симптомы исчезали. Спустя 5 мин. кровяное давление соответствовало норме, и лишь тахикардия исчезала более медленно. Вследствие этого предложено отказаться от внутренних инъекций ГАМК ввиду возникновения общего состояния недомогания и снижения кровяного давления. Сходные симптомы были обнаружены и при оральном приеме 200 мг/кг ГАМК. При этом также отмечалось покраснение лица и ощущение жара, сопровождавшиеся иногда общим недомоганием (тошнота, реже рвота и понос). Указанные симптомы длились 10—90 мин. и обычно исчезали через несколько недель при продолжающемся приеме ГАМК. Считают, что эти эффекты связаны с периферическим действием ГАМК на сосудистые реакции. Сходные симптомы с проявлением зуда были отмечены и при оральном приеме β-аланина. Прием ГАМК ежедневно в дозах 80 мг/кг в течение года и более не вызывал хронической или кумулятивной токсичности (Tower, 1960a, 1960b).

В проспекте японской фармацевтической фирмы Оно Якухин Когио Ко Лтд, посвященном свойствам БОГАМК, отмечается его чрезвычайно малая токсичность и отсутствие побочных эффектов. Даже в случае применения БОГАМК в больших количествах не наблюдалось атаксии, возникновения головной боли и других побочных явлений.

Введение ГОМК людям обеспечивало глубокое расслабление жевательной мускулатуры, мышц передней брюшной стенки и конечностей. У некоторых пациентов возникали судорожные подергивания мышц лица и конечностей, которые тотчас исчезали после введения небольших доз тиопентала. Дети засыпали мгновенно (1 г/10 кг, в/в); взрослые — не ранее чем через 10 мин., пробуждение у взрослых было быстрое, у детей же затягивалось (Laborit a. Kind, 1961). По данным Кузина и др. (1967), возникновение наркотического сна у людей не зависит от способа введения ГОМК и его развитие имеет определенные стадии. Стадия «легкого сна» характеризуется незаметным его наступлением, при этом артериальное давление снижается и пульс становится реже, но зрачковый и роговидный рефлексы остаются прежними. В стадии возбуждения отмечена мышечная гиперактивность, проявляющаяся в дрожи и подергивании мышц при отсутствии сознания. В стадии глубокого сна артериальное давление повышается, но пульс остается редким, снижаются сухожильные рефлексы и сужаются зрачки. Стадия анальгезии проявляется в исчезновении болевой чувствительности и сухожильных рефлексов и в появлении релаксации жевательных мышц и мышц конечностей. В период стадии глубокого наркоза на фоне полной релаксации мышц и неизменен-

ности гемодинамики отмечено угнетение дыхания. Венозное давление не претерпевало изменений на всех стадиях.

У человека при введении ГОМК начальной десинхронизации выявить не удалось. ГОМК и ГБЛ (20—30 мг/кг, в/в) вызывали состояние легкого опьянения без выраженных изменений сознания. На ЭЭГ появлялись вспышки медленных волн высокой амплитуды во всех областях. Двустороннее появление медленных колебаний типа дельта с более четкой их выраженностью в передних отделах мозга происходило в то время, когда альфа-ритм бодрствования еще не исчез. При дозах 35—65 мг/кг, per os, почти мгновенно возникала дремота. Введение же ГОМК или ГБЛ (50—100 мг/кг, в/в) приводило к бессознательному состоянию. В дозе 3 г/кг ГОМК оказывала действие на систему таламус—хвостатое ядро—кора и не блокировала еще ретикулярные механизмы. Сенсорная стимуляция вызывала реакцию пробуждения. Усиление медленной активности сопровождалось постепенным углублением наркотического состояния. Повышение дозы ГОМК до 4—5 г/кг приводило к прогрессивному угнетению ретикулярных механизмов. Введение 7—8 г/кг вызывало появление зон «электрического молчания» в корково-подкорковых областях. Участки ЭЭГ с полной депрессией ритмики указывали на наличие коматозного состояния, которому предшествовала диффузная тета-активность, сохранявшаяся вплоть до пробуждения (Schneider et al., 1963; Metcalf et al., 1966; Okye et al., 1966; Rinaldi et al., 1967). Медленное введение ГОМК и ГБЛ (в/в, в течение 20 мин.) вызывало появление диффузных тета- и дельта-волн с максимальной активностью в роландической и прероландических областях. Во время сна было отмечено кратковременное (около 1 мин.) преобладание бета-ритма, затем возникала высокоамплитудная дельта-активность, при этом развивалось бессознательное состояние. При более медленном введении ГБЛ (в/в, в течение 45 мин.) появлялись только тета-волны, а при быстром введении (4—6 г, в/в, за 7—8 мин.) происходило уплощение ЭЭГ и развивалась редкая ритмичная и неритмичная дельта-активность. Между характером ЭЭГ и состоянием человека выделены 2 типа диссоциации: 1) сохранение генерализованной дельта-активности на ЭЭГ при пробуждении и ответе на воздействия (однако пациент очень быстро вновь засыпает) и 2) сохранение альфа-активности в течение 12—20 сек. после развития бессознательного состояния. Появление диффузных дельт-волн совпадало с наивысшим уровнем ГОМК в крови, а возникновение нерегулярной дельта-активности наблюдали в период снижения уровня ГОМК (Okada et al., 1967). Сохранение восприятия при одновременном замедлении ЭЭГ показывает, что ГОМК или ГБЛ подавляют подкорковые центры, тормозящие наступление «медленно волновой» фазы сна. Под влиянием введения ГБЛ на ночь (20—30 мг/кг, в/в) на ЭЭГ пациентов возникали веретенообразные волны и дельта-волны, характерные для сна, раньше, чем в контрольных наблюдениях. Однако время засыпания, регистрируемое движением век, существенно не изменялось (Yamada et al., 1967).

При применении высоких доз ГОМК возникали побочные явления (тошнота, реже рвота, изредка гипотензия), требовавшие в большинстве случаев перерыва в лечении. Гиперсекреция, тошнота и рвота обусловлены проявлением холинергического эффекта и стимуляцией рвотного центра. Из побочных явлений весьма существенным было снижение в сыворотке содержания калия (Laborit, 1964). Во избежание гипокалиемии больным, получавшим большие дозы ГОМК, обычно назначали хлористый калий. В случае быстрого введения ГОМК у больных зачастую наступало возбуждение. В период развития сна у многих больных возникали судорожные подергивания мышц лица и конечностей, которые исчезали после небольших доз тиопентала. Несмотря на отчетливую релаксацию

мышц при проведении ларингоскопии больные начинали двигаться и при попытке интубации у многих возникал ларингоспазм. Разрез кожи хотя и не пробуждал больного, но вызывал значительную двигательную реакцию. Вследствие этого не рекомендуется применять ГОМК в качестве основного наркотического вещества. У некоторых больных при восстановлении самостоятельного дыхания в течение первых 3—10 мин. оно носило характер Чейнстокского. Отмечено также увеличение давления CO_2 крови. При операциях продолжительностью менее 2 час. период пробуждения затягивался и у больных периодически отмечалось двигательное возбуждение. При использовании ГОМК в качестве седативного средства в послеоперационном периоде выраженность ее действия снижалась по мере привыкания к препарату. В то же время у больных с устойчивой нервной системой сон иногда даже ухудшался. Указанные побочные явления не могут служить препятствием для широкого клинического использования ГОМК, способность которой активизировать процессы гликолиза и повышать устойчивость организма к гипоксии является основанием для ее применения в сложных анестезиологических ситуациях.

Изучение влияния БФГАМК на человека показало, что препарат при оральном приеме (5—15 мг/кг) увеличивает латентное и моторное время простой двигательной реакции и замедляет скорость ответов в ассоциативном эксперименте. У всех испытуемых появлялась вялость и сонливость, переходящая в глубокий и продолжительный сон. Прием БФГАМК усиливал действие снотворных и успокаивающих средств. Каких-либо изменений со стороны кровяного давления, пульса, дыхания и температуры тела отмечено не было (Маслова и Хаунина, 1963; Хаунина, 1964а, 1965).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГАМК и ее производные (БОГАМК, ГОМК, БФГАМК) обладают наиболее низкой среди всех нейротропных препаратов токсичностью и не обнаруживают побочных эффектов в терапевтических дозах.

ДЕЙСТВИЕ ГАМК НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

Система ГАМК в нервной системе ракообразных. В порошке нервной ткани, полученном из 500 омаров (Homarus americanus) была обнаружена ГАМК, которая обусловливала 65% общей тормозящей активности нервной ткани омара (Dudel et al., 1963). Из разгибательной мышцы ходильной ножки краба (Cancer borealis) также было экстрагирована ГАМК, которая при действии на разгибательную мышцу речного рака (Orconectes virilis) показала 20% общей блокирующей активности экстракта (Kravitz et al., 1962a).

Данные относительно дифференциального распределения ГАМК в нервной системе ракообразных свидетельствуют о том, что центральный ганглий омара (Homarus americanus) содержит в 4 раза больше ГАМК, чем смешанный периферический нерв, иннервирующий щупальца, и в 40 раз больше, чем чувствительный нерв конечностей. В нервных пучках, состоящих только из тормозных и двигательных волокон, было обнаружено в 200 раз большее количество ГАМК, чем в смешанном нерве, и в 55 раз большее, чем в центральном ганглии. В изолированном двигательном аксоне содержание ГАМК составляло только 22% ее содержания в тормозящем аксоне. Уровень ГАМК в периферической нервной системе рака был тем больше, чем больше было тормозных аксонов. Определение ее количества в изолированных одиночных моторном и угнетающем аксонах рака показало, что в последнем уровень ГАМК примерно в 1200 раз выше, чем в первом. Абсолютное ее содержание в угнетающем аксоне рака составляет 0.5 г на 100 г сырого веса ткани (Kravitz et al.,

1962b, 1963a, 1963b). Асимметрия по распределению ГАМК показана для аксонов омара и краба, где ее концентрация в тормозных аксонах (0.1 моль) была в 100 раз больше, чем в возбуждающих аксонах (0.001 моль) (Hall et al., 1965; Kravitz a. Potter, 1965; Otsuka et al., 1965). Последующая работа подтвердила наличие в брюшном ганглии омара тормозных клеток с высоким уровнем ГАМК (наименьшая величина — 0.014 моль) и возбудимых клеток с низким ее содержанием, которое нельзя было точно определить (Otsuka et al., 1967). Из периферических нервов и центральных ганглиев омаров (Homarus americanus) Кравитц (Kravitz, 1962) выделил препарат ГДК (50% активности сырой ткани). Фракция мелких частиц, выделенная из центральных ганглиев, обладала более высокой ферментативной активностью, чем такая же фракция из ганглиев периферической нервной системы. В тормозящем аксоне омара активность ГДК была в 11 раз выше, чем в возбуждающем аксоне. Показано также, что высокий уровень ГАМК в тормозном аксоне, в 100 раз превышающий ее содержание в возбуждающем аксоне, ингибирует декарбоксилазную активность. Ферментативная активность ГАМК-Т в обоих видах аксона была одинаковой (Kravitz et al., 1965).

Радиоаутографический метод выявил связывание ГАМК-C^{14} с аксонодендритными окончаниями рецепторов растяжения рака (Procambarus clarkii), которое происходило даже при температуре от 0 до 4° и возрастало при 25°. Ликвидация связи ГАМК с рецепторами наблюдалась при действии дистиллированной воды или солевого раствора без ионов натрия (Sisken a. Roberts, 1964). Накопление радиоактивной ГАМК было показано также в брюшных мышцах омаров, где ее концентрация возрастала в 4—5 раз по сравнению с уровнем ГАМК в среде. Инкубация с увеличивающимися количествами ГАМК свидетельствует о специфичности механизма ее поглощения с константой Михаэлиса, равной $5.8 \cdot 10^{-5}$ моля (Iversen a. Kravitz, 1966, 1968).

Нервные структуры ракообразных. 1. Нервное волокно. ГАМК (10^{-5} моль) необратимо понижала возбудимость изолированного периферического нервного ствола краба (Kerkut a. Price, 1963). Концентрации ГАМК, которые в 1000 раз превышали необходимую для блока рецептора растяжения ракообразных концентрацию ($1000 \cdot 10^{-5}$ моля), оказывали весьма слабый эффект на чувствительные аксоны омара (Kuffler a. Edwards, 1958). ГАМК при концентрациях (10^{-4}—10^{-2} моля), вызывавших блокаду синапсов рака (Cambarus clarkii, Astacus fluviatilis, Orconectus virilis), не имела эффекта на их нервные волокна, проводимость и частота спонтанных потенциалов концевой пластинки и тормозящего нервного окончания которых не изменялись (Robbins, 1959; Dudel, 1965a. 1965b). ГАМК ($3.5 \cdot 10^{-4}$ моль) уменьшала сопротивление мембраны гигантского моторного волокна брюшного нервного тяжа рака (Astacus fluviatilis), но не оказывала непосредственного эффекта на латеральное гигантское волокно рака (Furshpan a. Potter, 1959).

2. Рецепторы растяжения. В работах многих исследователей (Bazemore et al., 1956; Elliott a. Florey, 1956; Edwards a. Kuffler, 1957, 1959; McLennan, 1957a; Elliott a. Van Gelder, 1958; Kuffler a. Edwards, 1958; Edwards, 1960; Hagiwara et al., 1960; Kuffler, 1960; Farquharson a. McLean, 1961; Florey, 1964, 1965, 1967; Fukuya, 1961; McGeer et al., 1961; Wiersma a. Pilgrin, 1961; McLennan a. Hagen, 1963; Rossino et al., 1966) было показано, что ГАМК (10^{-4}—10^{-5} моль) оказывала блокирующее действие на разряды рецепторов растяжения различных ракообразных. Тормозящее действие ГАМК блокировалось атропином, пикротоксином, коразолом, но не стрихнином (Fukuya, 1961). Исследования на рецепторе растяжения рака (Astacus fluviatilis) показали, что этиловый эфир ГАМК и хлоргидрат амида этилового эфира ГАМК являются ингибиторами

импульсов рецептора растяжения, а N-замещенные производные ГАМК в 2—4 раза увеличивают частоту импульсов (Farquharson a. McLean, 1961). Карнитин (Edwards a. Kuffler, 1959), γ-бутиробетаин (Farquharson a. McLean, 1961) и ГАМК-холин (Hagiwara et al., 1960) возбуждали рецепторы ракообразных подобно ацетилхолину, по-видимому, из-за сходства с его структурой. ГАМК не оказывала тормозящего влияния на особый род электрической активности рецепторов растяжения речного рака, вызываемый воздействием парахлормеркурийбензоата, который блокирует SH-группы (Коштоянц и Ташмухамедов, 1960).

3. Сердце ракообразных. ГАМК (10^{-5} моль) тормозила сокращения сердца речного рака (Astacus trowbridgii). Этот эффект блокировался пикротоксином, так же как и торможение сердца, вызванное нервной стимуляцией (Florey, 1957). Среди ряда испытанных производных только ГАМК проявила наиболее сильный депрессивный эффект на перфузируемое сердце омара (Homarus americanus) (Enger a. Burgen, 1957). Действие ГАМК на сердечный ганглий омара соответствовало стимуляции сердечно-тормозных нервов (Maynard, 1958).

4. Мышцы ракообразных. Сравнительно низкие концентрации ГАМК (10^{-6} до 10^{-3} моля) подавляли сокращения мышц ракообразных, вызванные стимуляцией возбудимого нерва (Brockman a. Burson, 1957; McLennan, 1957a; Boistel a. Fatt, 1958; Elliott a. Van Gelder, 1958; Grundfest et al., 1959; Robbins, 1959; Van der Kloot a. Robbins, 1959; Dudel a. Kuffler, 1961; Florey a. Hoyle, 1961; Aljure et al., 1962; Orkand, 1962; Eisenberg a. Hamilton, 1963; Takeuchi a. Takeuchi, 1964b, 1965, 1966, 1967a, 1967b; Iravani, 1965). На препарате мышцы — разгибателя проподита омара (Homarus americanus) — с возбуждающими и тормозящими нервными волокнами ГАМК вызывала снижение сопротивления мембраны, сопровождавшееся снижением амплитуд как ВПСП, так и ТПСП. Противоположное действие оказывали пикротоксин и карнитин; первый избирательно инактивировал тормозящие синапсы, не изменяя сопротивления мембраны, второй активировал возбуждающие синапсы (Grundfest et. al., 1959). Введение ГАМК в мышцу краба (Cancer borealis) уже через несколько секунд вызывало имитацию действия естественного тормозящего медиатора: происходило снижение на 8% амплитуды ВПСП, вызванных раздражением двигательного нерва ходильной ножки краба, а также значительное увеличение проводимости мембраны (Eisenberg a. Hamilton, 1963). Мышцы различных видов рака (Cambarus clarkii, C. virilis, Orconectes immunus) реагировали на ГАМК точно так же, как и на раздражение нейрона, тормозящего сокращения (Robbins, 1959; Van der Kloot a. Robbins, 1959).

Ионофоретическое введение ГАМК вызывало увеличение проводимости мышечной мембраны и снижение мембранного потенциала у изолированных приводящих мышц первой ходильной ноги раков с возбуждающим и тормозным аксонами (Orkand, 1962; Dudel, 1965a, 1965b, 1965c).

Степень торможения сокращений мышцы открывателя клешни рака (Cambarus clarkii) зависела от концентрации ГАМК и частоты стимуляции возбудимого волокна. Эффект ГАМК снимался действием пикротоксина и промывкой препарата (Robbins, 1959). Кунцова (1961) установила, что даже низкие концентрации ГАМК (ниже 10^{-4} моля) резко уменьшали возбудимость препарата изолированной клешни речного рака и амплитуду мышечных сокращений. При перерезке тормозного нерва и дегенерации его окончаний мышца-закрыватель дактилоподита клешни речного рака теряла чувствительность к действию ГАМК.

ГАМК почти не вызывала изменений в проводимости мембран тормозных и возбуждающих нервных волокон приводящего нерва клешни крабов (Cancer magister — Florey a. Hoyle, 1961, и Cancer borealis —

Aljure et al., 1962). Это можно объяснить тем, что в механизме действия ГАМК имеет значение затухание синаптического потенциала возбуждения, сопровождающееся прогрессивным уменьшением напряжения мышцы. Помимо этого явления играет роль и наличие слабой реполяризации, приводящей к быстрому их исчезновению. Кроме того, следует учесть различную реакцию на действие ГАМК разных типов (быстрых и медленных) мышечных волокон разгибателя мероподита ходильной ноги краба. На медленных волокнах действие ГАМК характеризуется уменьшением сопротивления мембраны в 4 раза и увеличением потенциала покоя, а на быстрых волокнах ГАМК лишь немного увеличивала потенциал покоя и вызывала незначительное падение сопротивления мембраны. ГАМК также значительно повышала проводимость мембраны тонких мышечных волокон запирательного мускула краба (Chionecetes tanneri), в то время как его толстые мышечные волокна были относительно нечувствительны к стимулированию аксона-ингибитора и к действию ГАМК (Atwood, 1964, 1965, 1967). Таким образом, значительное разнообразие в свойствах мышечных волокон и двигательных аксонах, снабжающих их, по всей вероятности, обусловливает большое разнообразие ответных реакций нервно-мышечных синапсов ракообразных. При этом в одной и той же мышце могут наблюдаться как пре-, так и постсинаптические торможения, обусловленные действием ГАМК на рецепторы двигательных нервных окончаний. Изучение действия ГАМК на нервные окончания отводящей мышцы пальца первой двигательной ножки рака (Astacus fluviatilis и Orconectes virilis) выявило возникновение торможения передачи возбуждения через синапсы (Dudel, 1965а, 1965б). Возбуждающий потенциал нервного окончания проходил через стадии возрастания положительной фазы, уменьшения положительной и отрицательной фаз и превращения его в однофазную положительную волну, во время которой постсинаптический потенциал отсутствовал. Если при воздействии ГАМК концентрация ее уменьшалась с течением времени, то потенциал нервного окончания претерпевал обратные превращения, положительная фаза достигала большей, чем в контрольных опытах, величины, а постсинаптический потенциал возникал только после удаления ГАМК промыванием. Сходство угнетающего действия ГАМК на нервно-мышечную передачу у речного рака (Cambarus clarkii) с эффектом тормозящего медиатора было убедительно продемонстрировано в работах исследователей (Takeuchi a. Takeuchi, 1964a, 1965, 1966, 1967a, 1967b, 1969), которые показали, что область, чувствительная к ГАМК, совпадает с местом расположения тормозных синапсов. Было вычислено, что примерно $4 \cdot 10^{-15}$ моль ГАМК требуется для производства ТПСП такого же размера, как и при раздражении тормозного нерва.

5. Кишка. ГАМК, «фактор I», БОГАМК и β-аланин подавляли спонтанную или вызванную при помощи ацетилхолина активность изолированной кишки раков (Cambarus clarkii, Orconectes virilis, Pacifastacus leniusculus; Florey, 1960, 1961a, 1964). Их действие блокировалось пикротоксином. В случае снижения концентрации натрия в межклеточной жидкости ГАМК вызывала сокращения задней кишки рака (Kita et al., 1965), однако она ($5 \cdot 10^{-4}$ моль) сокращала изолированную прямую кишку моллюска менее активно, чем БОГАМК (Florey, 1956; McLennan, 1957a). Сокращения пищевода иглокожих, вызванные ацетилхолином, ингибировались «фактором I», но не ГАМК (10^{-3} моль) (Florey a. McLennan, 1959).

Нервные ганглии моллюсков. Аппликация ГАМК на висцеральный ганглий моллюска (Lameleibranchiata) снижала тонус заднего сфинктера. Активность церебрального ганглия моллюска также подавлялась ГАМК,

вследствие чего тонус заднего сфинктера повышался. Низкие концентрации ГАМК (10^{-6} моль) оказывали двухфазный эффект на церебральный ганглий моллюска: сначала его биоэлектрическая активность усиливалась, а затем угнеталась. Высокие ее концентрации (10^{-3} моль) сразу же угнетали активность ганглия (Puppi, 1963).

ГАМК (5%-й раствор), аппилицированная на висцеральный ганглий моллюска рода Unio, подавляла вызванные потенциалы, обусловленные действием хлористого натрия. Иногда подавлению биоэлектрической активности предшествовала вспышка высокоамплитудных медленных колебаний, но в конечном итоге действие ГАМК на висцеральный ганглий моллюска сопровождалось подавлением его активности (Соколов, 1967). Нейроны изолированного мозга садовой улитки (Helix aspersa), в гидролизатах которого была обнаружена ГАМК (Kerkut a. Cottrell, 1962), оказались чувствительны к ее действию, при этом их спонтанная активность то увеличивалась, то подавлялась ГАМК (Kerkut a. Cottrell, 1961, 1962). Изучение центральных нейронов брюшного ганглия моллюска (Aplysia depilans) установило антагонистическое взаимодействие ГАМК и ацетилхолина. ГАМК в большинстве случаев вызывала возбуждение постсинаптических потенциалов Н-клеток, которые обычно гиперполяризовались ацетилхолином, и всегда обусловливала торможение D-клеток, деполяризацию которых вызывал ацетилхолин (Gerschenfeld a. Tauc, 1960). Сходные результаты были получены при изучении действия ГАМК на нейроны Cryptophallus aspersa и Helix pomatia (Gerschenfeld a. Lasansky, 1964). Депрессия, вызванная ГАМК, обычно была непродолжительной и не сопровождалась изменением мембранного потенциала. Изучение ионной проницаемости этих двух типов клеток у моллюсков в период их ответа на действие ацетилхолина установило, что увеличенная проницаемость клеток для ионов натрия является главным фактором в ответе D-клеток, в то время как увеличение проницаемости для ионов хлора в основном ответственно за реакции Н-клеток (Sato et al., 1965).

Гигантская нервная клетка моллюска (Onchidium verruculatum) не реагировала на действия ГАМК, β-аланина и БОГАМК (10^{-2} моль), но ГАМК-холин ($5 \cdot 10^{-4}$ моль) вызывал у нее синаптическое торможение (Hagiwara a. Kusana, 1961). Однако ацетилхолин также оказывал сходный эффект, свидетельствуя о том, что эффект ГАМК-холина в основном обусловлен холином, а не аминокислотой. Изолированное сердце моллюска (Meretriz lusoria) реагировало на действие ГАМК-холина (10^{-2} моль) уменьшением тонуса и амплитуды его сокращений (Asano et al., 1960). В концентрации 10^{-2} г/мл ГАМК-холин снижал амплитуду сокращений изолированного сердца моллюска (Anodonta cygnea) и ослаблял положительный эффект серотонина (Gryglewski, 1963b, 1963c).

ГАМК в нервной системе аннелид и членистоногих. ГАМК была обнаружена в экстрактах развивающихся яиц природной популяции Drosophila melanogaster на поздней стадии их развития и у свежевылупившихся личинок (Crone-Gloor, 1959). Наличие ГАМК в головном мозге личинки Drosophila melanogaster и в организме Ephestia kühniella было показано работами Чена (Chen a. Hadern, 1954; Chen a. Kühn, 1956). Впоследствии ГАМК была выделена из головного мозга и вентрального ганглия 150 личинок дрозофилы. Инкубирование этого гомогената мозговой ткани с равномерно меченной глутаминовой кислотой обнаружило значительное увеличение радиоактивности ГАМК в результате процесса декарбоксилирования, имеющего два максимума для оптимального pH этой ферментативной реакции — 6.9 и 7.65 (Chen a. Widmer, 1958). Присутствие ГАМК было показано также для мозга пчелы (Apis mellifera) и мухи (Musca domestica) (Price, 1961; Frontali, 1964). Уровень ГАМК

в мозге пчелы достигал значительной величины (до 106 мг%) (Carta et al., 1961). В нервной цепочке таракана (Periplaneta americana) было выявлено наличие около 25 мг% ГАМК (Ray, 1964, 1965). Образование ее из радиоактивной глутаминовой кислоты было обнаружено как в грудном ганглии, так и в мозге таракана (Huggins et al., 1967). В нервных тканях водяного клопа (Lethocerus angusliPes) и скорпиона (Centruroides limpidus) найдено практически одинаковое содержание ГАМК (30.0—33.9 мг%) (Massieu-Helguera Guillerno, 1968) и показано наличие ферментативной активности ГАМК-Т (Pasantes et al., 1965). Значительная активность ГДК была выявлена в нервной системе пчелы и домашней мухи, которая была равна 77.0 и 27.8 мкмоль CO_2/г · час соответственно (Frontali, 1961, 1964). ГАМК была также найдена в гидролизате нематод (Caenorhabditis briggsae) (Rothstein, 1965) и в нервной цепочке дождевых червей (Lumbricus terrestris L.) (Верещагин и др., 1961а).

Яд из желез взрослой самки паука (Latrodectus mactans tredecimguttatus) (7 мкг/мл) в течение первых 20 мин. усиливал импульсную активность изолированного, медленно адаптирующегося рецептора растяжения рака (Astacus astacus), которая затем резко падала вплоть до полного блока рецептора (Grasso a. Paggi, 1967; Grasso et al., 1967). Относительно активного начала этого яда сведений нет, но можно предположить, что им является ГАМК (или ее производное) — основной компонент яда самки сиднейского паука (Atrax robustus) (Gilbo a. Colex, 1964).

Нервная система аннелид и членистоногих. При прямом действии ГАМК на нервную цепочку аннелид и насекомых в большинстве случаев происходят изменения фоновой электрической активности, проявляющиеся либо в депрессии потенциалов действия, либо в изменении их знака. Эти изменения сопровождались торможением двигательных реакций животных. Регистрация движения дождевого червя (Lumbricus terrestris L.) с помощью миографической методики подтвердила визуальные наблюдения за подавлением перистальтических движений червя при инъекции ГАМК (0.01 моль) в головной отдел. После введения ГАМК (0.01—0.1 моль) в полость тела дождевого червя наблюдалось угнетение биоэлектрической активности нервных ганглиев, которое почти сразу исчезало при действии пикротоксина (Верещагин и Сытинский, 1960; Верещагин и др., 1961).

Биоэлектрическая активность круглого червя (нематода — Ascarus lumbricoides) подавлялась ГАМК ($4 \cdot 10^{-5}$ моль) (Jarman, 1964), которая вызывала значительную гиперполяризацию мускульных клеток нематоды с уровнем мембранного потенциала 46.3 мв, однако дальнейшее увеличение ее концентрации не сопровождалось повышением его инкремента. Сходство эффектов ГАМК и пиперазина на мембранный потенциал синцитиальной мембраны мускульных клеток нематоды объясняется повышением ее проницаемости для ионов хлора (Castillo et al., 1964).

Биоэлектрическая активность нервных ганглиев насекомых также угнеталась под влиянием ГАМК (Vereshtchagin et al., 1960; Верещагин и др., 1961). При этом был выявлен одинаковый эффект действия ГАМК на разных стадиях метаморфоза: гусеница—куколка—бабочка. Непосредственное действие ГАМК и β-аланина на нервные ганглии гусениц приводило к депрессии их биоэлектрической деятельности: амплитуда и частота потенциалов действия резко уменьшались (рис. 16). В некоторых опытах под влиянием ГАМК появлялись осцилляции противоположного знака (рис. 16, *А*, *2*). Депрессия биоэлектрической активности снималась действием пикротоксина (рис. 17, *Г*, *Е*).

Влияние ГАМК на синаптическую передачу и проведение возбуждения по гигантским аксонам насекомых изучали на азиатской саранче (Locusta migratoria) и личинках стрекозы (Aeschna grandis). Действие

ГАМК на нервную цепочку саранчи вызывало блокирование синаптической передачи с сохранением аксонной проводимости (рис. 18) (Верещагин и др., 1963а). Аналогичный эффект ингибирующего действия ГАМК и ГАМК-холина (10^{-1} моль) на синаптическую передачу был установлен (Suga a. Katsuki, 1961) на больших Т-волокнах саранчи (Gampsocleus buergeri). Аппликация на переднегрудной ганглий саранчи вызывала уменьшение частоты импульсов и подавление активности в течение 5 мин., но депрессивное действие было обратимым. В связи с этим предположено, что в переднегрудном ганглии саранчи имеются тормозные

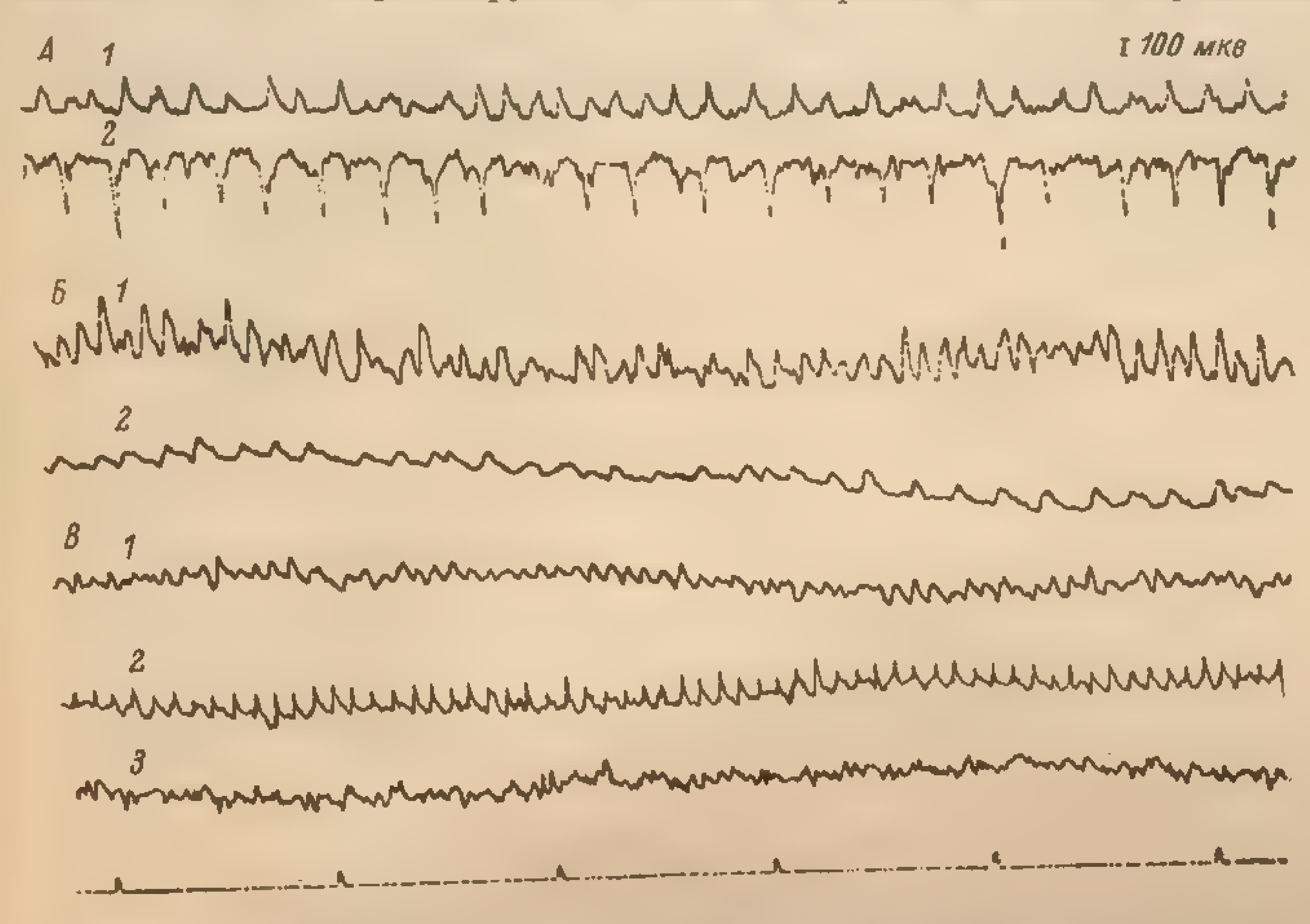


Рис. 16. Эффект ГАМК и β-аланина на биоэлектрическую активность нервных ганглиев гусеницы соснового шелкопряда (Dendrolimus pini L.).

А — грудной ганглий: *1* — норма, *2* — действие ГАМК; Б — грудной ганглий: *1* — норма, *2* — депрессивный эффект ГАМК; В — подглоточный ганглий: *1* — норма, *2* — действие β-аланина, *3* — восстановление первоначальной биоэлектрической активности.

интернейроны. Результаты исследования Гахери и Бойстеля (Gahery a. Boistel, 1965; Boistel, 1968) подтвердили, что ГАМК (10^{-2} моль) производит полное торможение синаптического ответа 6-го брюшного ганглия таракана, вызванного стимуляцией гигантских волокон, проводимость которых и их потенциал действия при этом не изменялись.

Согласно данным Мильбурна и Редера (Milburn a. Roeder, 1960), ГАМК и β-аланин не оказывают блокирующего влияния на передачу возбуждения с фаллических нервов на восходящие аксоны брюшной нервной цепочки таракана (Periplaneta americana). Исследование действия ГАМК ($3 \cdot 10^{-4}$ г/мл) на нервно-мышечный перенос у паука (Europelma hentzi) также не выявило каких-либо изменений в электрических или механических ответах (Rathnayer, 1965), что объясняется отсутствием мышечных волокон, иннервируемых тормозным нервом. Аналогичные результаты были представлены Коштоянцем и Ташмухамедовым (1960) и Ташмухамедовым (1961, 1962, 1963), которые установили, что рецепторы растяжения у насекомых (тутового шелкопряда в стадиях куколки, гусеницы и бабочки) являются нечувствительными к воздействию ГАМК в широком пределе концентрации (10^{-10}—10^{-2} моль).

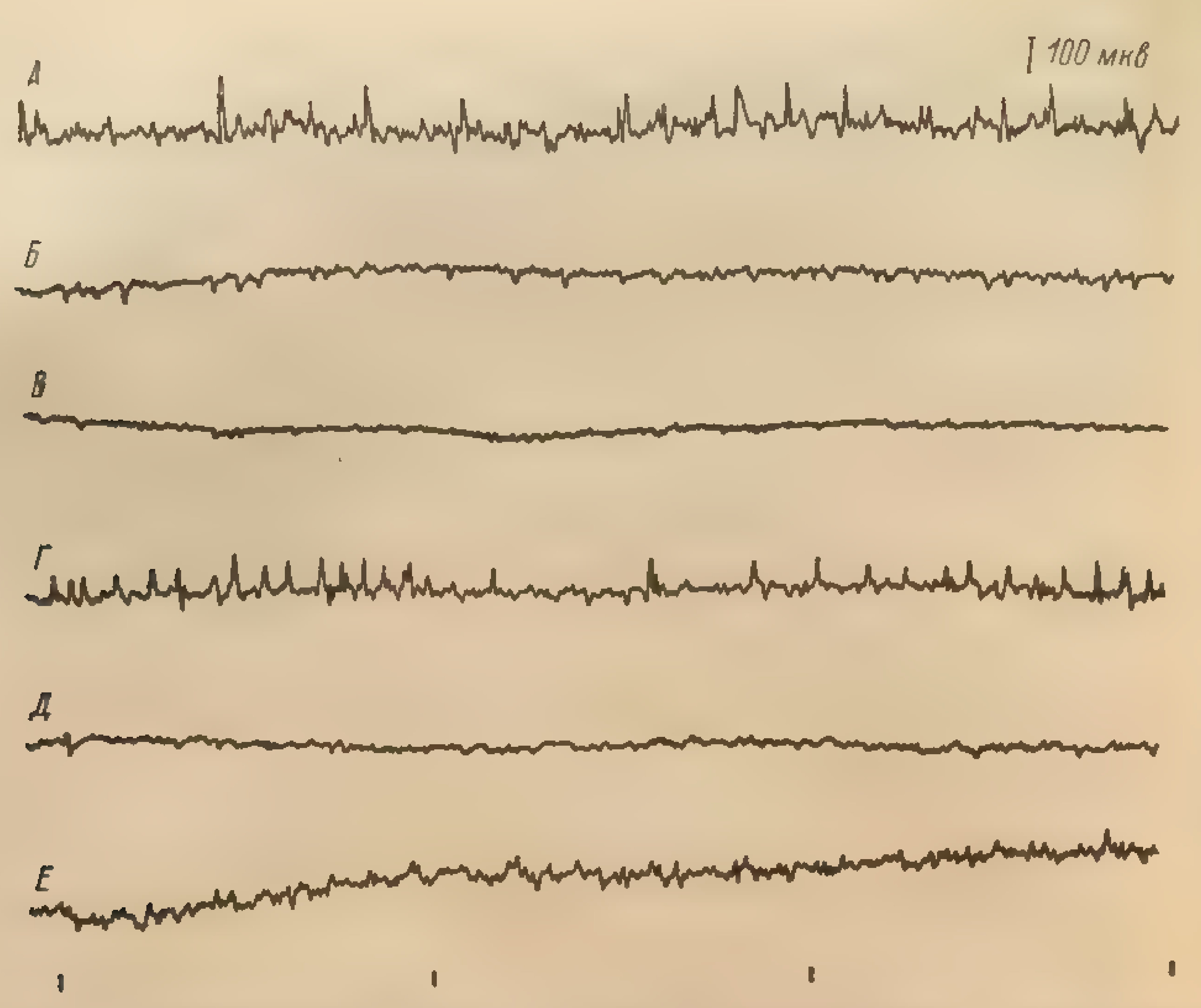


Рис. 17. Биоэлектрическая активность грудного ганглия гусеницы восковой моли (Galleria melonella) при действии ГАМК и β-аланина.

А — норма; *Б* — депрессия под действием ГАМК; *В* — ее углубление спустя 30 сек.; *Г* — первое воздействие пикротоксина; *Д* — действие β-аланина; *Е* — второе воздействие пикротоксина.

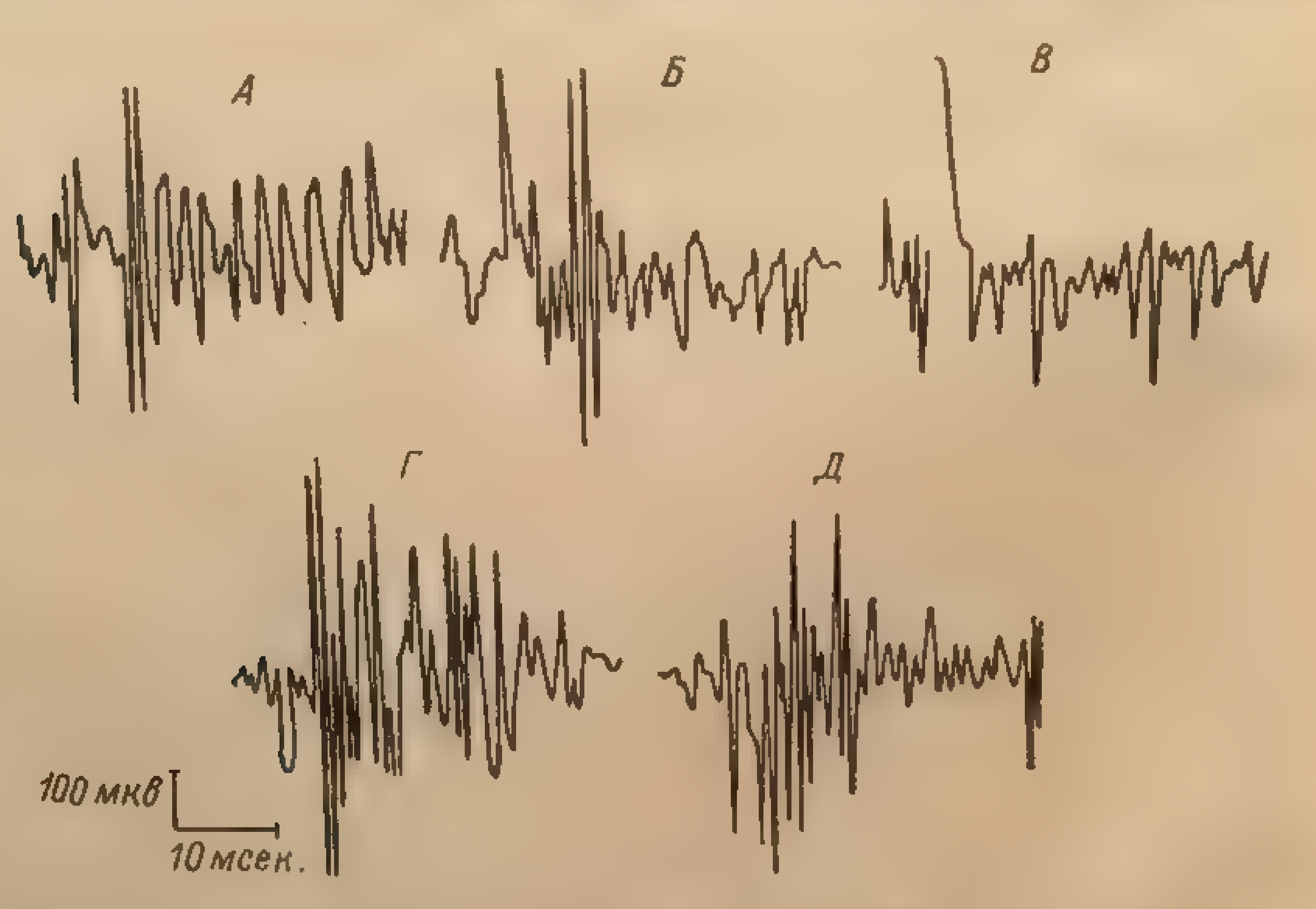
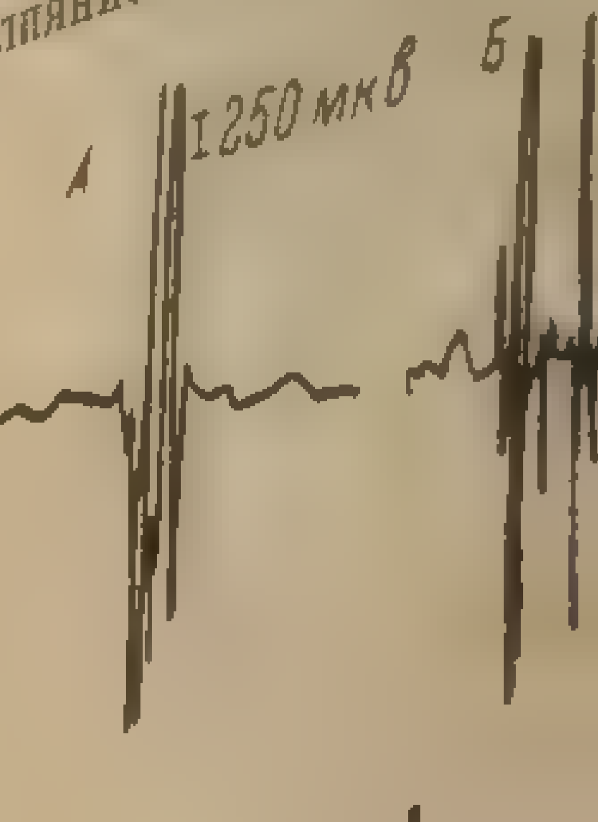
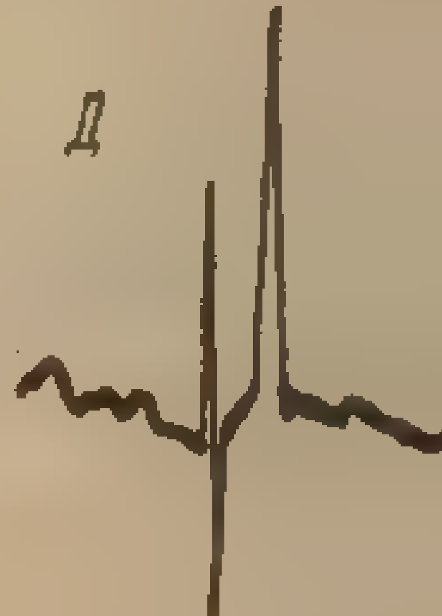


Рис. 18. Потенциалы действия брюшной нервной цепочки саранчи.

А — отведение от коннективы между 4-м и 5-м ганглиями при раздражении церкальных нервов до воздействия ГАМК; *Б* — то же, сразу после действия ГАМК на последний брюшной ганглий; *В* — то же и блокирование синаптической передачи; *Г* — отведение от коннективы между 2-м и 3-м ганглиями при раздражении коннективы между 4-м и 5-м ганглиями до воздействия ГАМК; *Д* — то же после воздействия ГАМК на 4-й ганглий.





Подавление фоновой электрической активности в нервной цепочке и двигательных актов дождевого червя обусловлено не только блокированием ГАМК синаптической передачи, но и ее прямым действием на аксон. Установлено, что аппликация ГАМК на нервную цепочку червя вызывает блок проведения возбуждения в его гигантских нервных волокнах (Верещагин и др., 1962, 1963б). В зависимости от концентрации применяемых растворов ГАМК наблюдался различный характер развития блока. При действии раствора ГАМК малой концентрации (10^{-4} моль) удавалось проследить за фазами развития блока проведения в гигантских нервных волокнах (рис. 19).

Отмеченное наличие фаз в развитии блока свидетельствует о том, что под влиянием ГАМК в нервной системе аннелид развивается парабиоти-



Рис. 19. Электрическая активность гигантских нервных волокон дождевого червя при действии ГАМК (10^{-4} моль).

А — потенциалы действия (норма); Б—Е — при действии ГАМК; Ж — после отмывания физиологическим раствором.

ческое состояние, что подтверждается наличием парадоксальных отношений между величиной ответной реакции и силой раздражения на определенной стадии развития блока.

Из числа производных ГАМК изучалось влияние БОГАМК на ц. н. с. чешуекрылых (Верещагин и др., 1961б). Наблюдения показали, что БОГАМК (0.025 моль) вызывает резкое угнетение биоэлектрической активности брюшных и грудных ганглиев изолированной нервной цепочки гусеницы и бабочки Dasychira pudibunda, которое не восстанавливалось применением пикротоксина (рис. 20). В случае воздействия БОГАМК на нервную цепочку бабочки Gastropacha quercifolia происходило незначительное изменение активности нервных ганглиев, которая резко усиливалась последующим действием пикротоксина. Вероятно, обнаруженная специфичность реакций нервных ганглиев на действие БОГАМК у этих двух видов обусловлена их экологическими особенностями.

Аппликация ГАМК (10^{-8} моль) приводила к увеличению амплитуды гиперполяризующих постсинаптических потенциалов тонких волокон кузнечика (Romalea microptera). В течение первых секунд наблюдалось значительное уменьшение сопротивления и постоянной времени мембраны. Пикротоксин (10^{-5}—10^{-3} моль) снимал активирующее действие ГАМК и уничтожал ТПСП (Usherwood a. Grandfest, 1964). Последующее изуче-

ние эффекта ГАМК на мышечные волокна саранчи (Schishocerca gregaria) и кузнечика (Romalea microptera) подтвердило ее активирующее действие на тормозную синаптическую мембрану (Usherwood a. Grundfest, 1965; Grundfest, 1966a, 1966b). В мышечных волокнах кузнечика было выявлено около 20% тормозных аксонов, 10% их обнаружено у саранчи. Во всех волокнах с тормозной иннервацией применение ГАМК вызывало эффективное уменьшение сопротивления и увеличение проводимости мембраны. Пикротоксин блокировал ТПСП и эффект ГАМК, но не оказывал действия на ВПСП или проводимость мембраны в дозах, равных дозам ГАМК. Различный эффект этих соединений был также показан на механических ответах мышечных волокон, осуществляющих

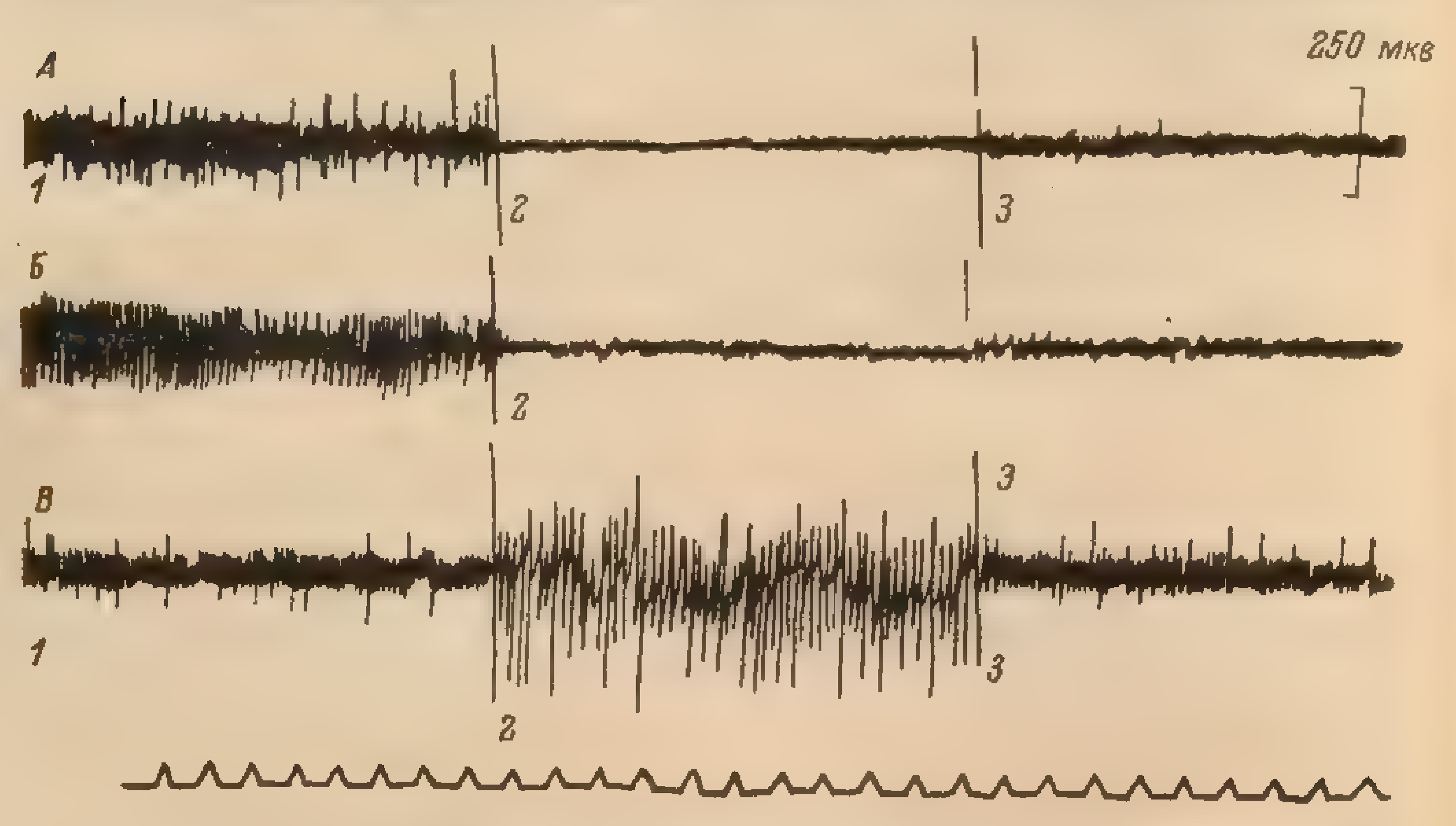


Рис. 20. Влияние БОГАМК и ГАМК на биоэлектрическую активность нервных ганглиев гусениц и бабочек D. pudibunda L.

А — бабочка, третий грудной ганглий: *1* — норма, *2* — действие БОГАМК, *3* — после воздействия пикротоксина; *Б* — гусеница, третий брюшной ганглий: *1* — норма, *2* — после воздействия БОГАМК, *3* — после воздействия пикротоксина; *В* — гусеница, третий брюшной ганглий: *1* — норма, *2* — после воздействия пикротоксина, *3* — после воздействия ГАМК. Отметка времени 0.05 сек.

быстрые и медленные сокращения и имеющих разную иннервацию. Ни ГАМК, ни пикротоксин не оказывали действия на быстрые сокращения мышечных волокон, не имеющих тормозной иннервации, но почти полное торможение медленного ответа мышечных волокон кузнечика было получено при действии ГАМК, которое снималось аппликацией пикротоксина. ГАМК в дозе $5 \cdot 10^{-6}$ моль ослабляла движения ноги таракана (Periplaneta americana) и тормозила усиление сокращений, вызванное глутаминовой кислотой или электрической стимуляцией, но не влияла на потенциалы сокращений, вызванные ацетилхолином, который блокировал ее эффект (Kerkut et al., 1965). ГАМК также уменьшала амплитуду и частоту миниатюрных потенциалов концевой пластинки волокон коксальных мышц 3-й ходильной ноги таракана. Одновременно происходило уменьшение частоты и амплитуды мышечных сокращений. Глутаминовая кислота проявляла антагонистическое действие на ее эффект, а ацетилхолин не оказывал влияния. Ионофоретическое введение ГАМК и глутаминовой кислоты подтвердило их антагонистические взаимоотношения. ГАМК подавляла возникновение как спонтанных контрактур коксальных мышц таракана, так и контрактур, вызванных глутамино-

вой кислотой, а также уменьшала спонтанный потенциал (Kerkut a. Walker, 1966, 1967). Применение ГАМК для фармакологического изучения нейронов таракана выявило широкий диапазон их чувствительности к ГАМК в зависимости от ее концентрации. Полное прекращение активности происходило при концентрациях ГАМК свыше 10^{-4} моль. Тормозящему действию ГАМК предшествовала фаза кратковременного возбуждения (Sittler a. De Remer, 1967).

ГАМК и β-аланин (0.11—0.22 моль) оказывали угнетающее влияние на ритмическую биоэлектрическую активность паразитической инфузории (Opalina ranarum). Депрессия, обусловленная β-аланином, проявлялась сразу же, а затем происходило восстановление активности, несмотря на наличие в растворе β-аланина. Тормозящее действие ГАМК наблюдалось лишь спустя 15—20 мин., но восстановление имело место лишь после отмывки (Коштоянц и Кокина, 1959; Коштоянц, 1959; Koshtoyants, 1960). Одинаковый эффект ГАМК на электрическую активность инфузорий и нервных элементов указывает на физиологические свойства, общие одноклеточным безнервным организмам и клеточным структурам элементов нервной системы.

ГЛАВА СЕДЬМАЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГАМК И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ ГАМК И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СУДОРОГАХ

Стрихниновые судороги. Большинство работ свидетельствует о том, что ГАМК не обладает защитным действием по отношению к стрихниновым судорогам (Brockman a. Burson, 1957; Gulati a. Stanton, 1960; Дяблова, 1962; Lightowler a. McLean, 1963; Хаунина, 1964b; Basil et al., 1964; Bhattacharya et al., 1964; Sieroslawska, 1964; Maj et al., 1965). Даже повышение дозы ГАМК до 50 мг (Elliott a. Hobbiger, 1959) не предотвращало развития судорог и летального исхода у мышей. Введение ГАМК (1—3 мг/кг) в вену или сонную артерию собак в состоянии судорожной активности, вызванной стрихнином, не ослабляло судорог (Giachetti a. Piva, 1958a).

Некоторые авторы отмечают защитный эффект ГАМК против стрихниновых судорог. Введение мышам «фактора I» (50 единиц, эквивалентных 100 мкг ГАМК на мышь весом 25 г, п/к) защищало их от смертельной дозы стрихнина (1.5 мг/кг). При инъекции мышам ГАМК (100 мг/кг, п/к) также выявлялся защитный эффект против стрихниновых судорог (Florey a. McLennan, 1955a; McLennan, 1957a). Введение ГАМК крысам (3 г/кг, в/бр) за 3 дня до инъекции судорожных веществ значительно увеличивала судорожные дозы стрихнина и бруцина (Sorer a. Pylkkö, 1965a, 1965b).

Предположение о возможности защитного эффекта ГАМК против стрихниновых судорог при ее непосредственном введении в мозг, минуя ГЭБ, не имеет единой точки зрения и оспаривается рядом исследователей (Gulati a. Stanton, 1960; Цзоу-ган, 1961; Дяблова, 1962; Maj et al., 1965).

Исследование противосудорожного действия производных ГАМК показало, что натриевые соли масляной и 4-оксимасляной кислот (0.5 г/кг, в/бр) защищали крыс от судорог, вызываемых стрихнином (Jouany et al., 1960). ГБЛ (100—600 мг/кг, в/бр) предотвращал гибель мышей от стрихнина (Brue a. Belouet, 1966). ГОМК и БФГАМК не защищали крыс и мышей от судорожного действия стрихнина (Basil et al., 1964; Хаунина, 1964a; Хаунина и Прахье, 1966). Лактам ГАМК в дозе 1/5 LD_{50} ослаблял стрихниновые судороги, а метиловый эфир ГАМК и ее амид усиливали их, что, по-видимому, обусловлено структурным сходством этих производных ГАМК с ацетилхолином (Sieroslawska, 1964). ГГМК (30 мг/кг) (McLennan, 1959) и производное бутиролактона (амид-γ-фенилтетрагидрофуран-2-γ-карбоксиловая кислота) предохраняли от смерти животных, отравленных стрихнином, и значительно удлиняли время его латентного

действия (Pelczarska, 1967). Парентеральное введение крысам и мышам «тормозящего вещества», находящегося в очищенном экстракте мозга собаки, также защищало животных от летальной дозы стрихнина (Lissak a. Endröczi, 1955, 1956).

Различные судорожные воздействия. Большие дозы ГАМК или ее лактама предохраняли мышей от судорог, вызванных коразолом или мегимидом, но не защищали от электрошока (Hawkins a. Sarett, 1957). На судорожный эффект пикротоксина и коразола у крыс ГАМК (200 мг/кг, в/бр) не проявляла защитного эффекта (Wood et al., 1966). Введение мышам ГАМК (0.2—1 г/кг, в/в и п/к) также не оказывало противосудорожного действия в отношении коразола, кофеина и электрошока. Внутрицистернальная инъекция ГАМК (10—80 мкг/20 г) защищала животных от действия коразола и электрошока, но при повышении ее дозы до 120 мкг/20 г степень защиты уменьшалась и снижался порог к судорожным дозам кофеина (Gulati a. Stanton, 1960). Дяблова (1962) при внутрицистернальном введении мышам ГАМК также обнаружила четкий противосудорожный эффект против коразоловых судорог. Инъекция 5—10 мг ГАМК в левый боковой желудочек мозга кошки ослабляла или полностью предотвращала появление коразоловых судорог и задерживала наступление судорог после введения d-тубокурарина и пикротоксина, не влияя на их интенсивность (Цзоу-ган, 1961). Внутрижелудочковое введение собакам 5—20 мг ГАМК за 5 мин. до инъекции коразола (15 мг/кг, в/в) не давало противосудорожного эффекта (Bhattacharya et al., 1964). У обезьян с хронической эпилепсией ГАМК (125—1000 мг/кг, в/бр или 500 мг/кг, в/в) блокировала коразоловые судороги, но не предупреждала развитие пикротоксиновых судорог и не способствовала защите животных от действия мегимида (Kopeloff a. Chusid, 1965). Введение ГАМК (281.4 мг/кг, в/в) за 10—15 мин. до инъекции коразола (35 мг/кг, в/в) эффективно предотвращало вызванные коразолом тонические и клонические судороги у однодневных цыплят без сформировавшегося у них ГЭБ (Kobrin a. Seifter, 1966). Интрацеребральная инъекция ГАМК (200—800 мкг) не оказывала защитного эффекта против токсического действия меди, вызывающей судороги при субарахноидальном ее введении (10 мкг) (Peters a. Walshe, 1966). В опытах на крысах было показано защитное влияние ГАМК против токсического действия уксуснокислого аммония (9.8 ммоль/кг — LD_{75}), который вводился спустя час после внутрибрюшинной инъекции ГАМК, при этом 95% животных выживало при дозе 10 ммоль. Полная защита достигалась введением 2 ммоль/г ГАМК совместно с 10 ммоль/г глюкозы (Manning et al., 1964). Внутривенное введение радиоактивной по углероду производной масляной кислоты (3,3-пентаметилен-4-оксимасляная кислота) вызывало у животных судороги, которые ослаблялись предварительным (за 3 дня) введением ГАМК. По-видимому, это ослабление судорожного действия обусловлено связыванием ГАМК рецепторов в мозге, с которыми соединяется этот судорожный ее аналог (Vertua, 1962). ГАМК и БОГАМК (500—1000 мг/кг, в/бр) не снижали токсического действия и не предотвращали судороги у крыс от введения 1,1-диметилгидразина (50—100 мг/кг, в/бр) (Cornish et al., 1965). Введение 100 мг ГАМК предотвращало у мышей судороги от введения метоксиметилпиридоксина лишь в дозе до 0.6 мг (Kamrin a. Kamrin, 1961).

Инъекция ГАМК (30 мг) в желудочек мозга кошек задерживала у них наступление судорог от семикарбазида (10 мг/кг, в/бр) (Hance et al., 1963). Согласно данным Вуда (Wood et al., 1966), ГАМК (200 ммоль/кг, в/бр) удлиняла у крыс латентный период и уменьшала число животных с судорогами при воздействии тиосемикарбазида, а также ослабляла судорожное действие гидроксиламина. По мнению

Цзоу-гана (1961), предварительное введение ГАМК (10—15 мг) в боковой желудочек мозга кошки не оказывало заметного влияния на судороги, вызванные тиосемикарбазидом. Инъекция ГАМК и ГОМК (2 г/кг, в/бр) проявляла защитное действие на организм крыс, предотвращая развитие судорог от инъекции паратиона (12.5 мг/кг) (Jurgelsky a. Thomas, 1966). Прекращение судорог, вызванных введением в спинномозговой канал собак глутаминовой кислоты, достигалось лишь внутрицистернальной инъекцией ГАМК (0.9 ммоль) (Wiechert a. Herbst, 1966). Инъекция ГАМК или БОГАМК в вену или непосредственно в сонную артерию собак в состоянии рефлекторной эпилепсии временно снимала возбудимость к эпилептическому приступу в зависимости от введенной дозы (Giachetti a. Piva, 1958a, 1958b; Giachetti, 1961).

Коразоловые судороги у кроликов и собак предотвращались подкожным или внутривенным введением ГАМК-холина (1—10 мг/кг) (Ashida et al., 1965), который по своему действию был в 500—1000 раз сильнее ГАМК (Takahashi et al., 1958b, 1959a). На судороги, вызванные введением семикарбазида, ГАМК-холин не оказывал влияния (Hance et al., 1963).

БФГАМК в дозе 200 мг/кг и выше значительно удлиняла латентный период действия семикарбазида и тиосемикарбазида (250 и 20 мг/кг соответственно), а также продолжительность жизни отравленных ими животных (Хаунина, 1964b).

Введенная за 30 мин. до подкожной инъекции ареколина (25 мг/кг) БФГАМК (70—210 мг/кг) уменьшала у мышей возникновение тремора (Хаунина, 1964b). Предварительное введение БФГАМК (195—204 мкг/г) за 20 мин. до инъекции дикаина (24—26 мкг/г) также предупреждало возникновение судорог и гибель мышей. Меньшие дозы БФГАМК (45—54 мкг/г) уже не оказывали защитного действия (Зыков, 1965). БФГАМК была неэффективна в защите мышей от судорожного действия коразола, бемегрида, никотина и электрошока (Хаунина, 1964a; Хаунина и Прахье, 1966).

Лактам ГАМК в дозах, далеких от токсических, оказывал защитный эффект от судорог, вызванных кардиазолом и мегимидом, у значительного процента мышей, но не влиял на пикротоксиновые судороги. ГБЛ защищал меньший процент мышей от кардиазоловых судорог в дозах 1/20 и 1/10 LD_{50}. В больших дозах он ослаблял судороги, вызванные пикротоксином, мегимидом и семикарбазидом (Sieroslawska, 1964) и предотвращал гибель мышей от электрошока в дозе 100—600 мг/кг, в/бр (Brue a. Belouet, 1966). Трохидон (химически сходный с 2-пирролидоном) на 90% обеспечивал защиту против мегимида (25 мг/кг, п/к) при дозе в 1000 мг/кг и на 100% при дозе 2000 мг/кг (Lightowler a. McLean, 1963). Исследование действия «тормозящего вещества», выделенного Лишшаком (Lissak a. Endröczi, 1955), показало его защитное действие у мышей против судорожного эффекта эзерина (20 мкг/5 г, в/бр).

Отмечена эффективность ГАМК-пантоила против ряда судорожных агентов (камфоры, кардиазола) и при судорожных приступах, обусловленных недостатком витамина B_6 (Jinnai, 1965; Nishizawa a. Kodama, 1966). Наиболее выраженное и стойкое действие оказывала гомопантотеновая кислота, которая подавляла судорожный приступ, вызванный оксиметилпиримидином (Tsudsino, 1962). Метиловый эфир ГАМК и ее амид не влияли на судорожную активность, вызванную кардиазолом, мегимидом или пикротоксином (Sieroslawska, 1964; Sypniewska, 1966). Что касается стрихниновых и бемегридных судорог, то метиловый эфир ГАМК даже способствовал их усилению (Sypniewska, 1966).

ГОМК (0.5 г/кг, в/бр) (Jouany et al., 1960) защищала крыс от кардиазоловых судорог и судорог, вызванных изониазидом (тубазидом), но

не оказывала влияния на судорожную активность, обусловленную токсическим действием хлористого аммония (Jurgelsky a. Thomas, 1966). Она также предотвращала гибель мышей от электрошока (Brue a. Belouet, 1966). Введение АОУК, способствующей повышению концентрации ГАМК в ткани мозга, защищало мышей различных штаммов от возникновения судорог, вызываемых электрическим током или инъекцией коразола (Schlesinger et al., 1968).

Гипоксия и воздействие повышенного давления кислорода. Изучение влияния ГАМК и ее производных на устойчивость животных к гипоксии обнаружило, что ни ГАМК, ни БОГАМК в дозе 1 г/кг не повышают устойчивости мышей к гипоксии. БФГАМК (300 мг/кг) достоверно уменьшила число животных, у которых возникали судороги. Сходный положительный эффект оказывала и ГОМК (250—500 мг/кг). По длительности защитного действия БФГАМК превосходила ГОМК в 2 раза, но сопоставление величин их токсичности заставляет отдать предпочтение ГОМК (Осипова и др., 1968).

Изучение защитного эффекта ГАМК у животных, отравленных кислородом, выявило, что ГАМК (5—20 ммоль/кг, в/бр) повышала их резистентность. Введение ГАМК крысам за 15—30 мин. до воздействия кислорода (5.4 кг/см^2) отдаляло момент наступления судорог и смерть, а также уменьшало число и тяжесть судорожных приступов и снижало количество летальных исходов (Wood a. Watson, 1962, 1964; Wood et al., 1963, 1966, 1967; Moretti a. Fontanesi, 1966).

Введение ГАМК (20 ммоль, в/бр) крысам, которые были подвергнуты действию еще более повышенного давления кислорода (13.6 кг/см^2) выявило отчетливое предупреждение развития судорог и отсутствие патологических нарушений в тканях легких, обычных у животных, отравленных кислородом (Wood et al., 1965). Значительное ослабление судорожного действия кислорода показали также β-аланин (20 ммоль/кг, в/бр) (Wood a. Watson, 1964), ГОМК (2 ммоль/кг, в/в) (Laborit a. Brue, 1963; Brue a. Belouet, 1966, 1967) и БОГАМК (Moretti a. Fontenesi, 1966).

Аудиогенные судороги. Под влиянием повторных судорожных воздействий у животных повышается проницаемость ГЭБ (Aird et al., 1956; Lending, 1959, Lending et al., 1961). Однако ГАМК (10 мг/кг) не оказывала эффекта на аудиогенные эпилепсии у мышей (Ginsburg, 1963). Даже ежедневное введение в течение 5 недель различных доз ГАМК и БОГАМК не влияло на судорожные припадки у мышей (Kasahara, 1962). При различных способах введения ГАМК (в/в, в/бр и п/к) не было обнаружено ее влияния на эпилептические кризы у мышей и крыс при действии звукового сигнала. Лишь аппликация 1%-го раствора ГАМК на кору мозга мышей оказывала у 75% животных ингибирующее действие на аудиогенные судороги (Ballantine, 1963; Lehmann, 1964). Внутрицеребральное введение ГАМК (0.5мг/кг) или внутрибрюшинное введение гидроксиламина (10 мг/кг) предупреждало развитие аудиогенной эпилепсии у мышей (Trifaro et al., 1965). Исследование противосудорожного эффекта ГАМК и ее производных у генетически высокочувствительных к звуку крыс (Хаунина, 1964б, Хаунина и Прахье, 1966) показало, что ГАМК (1 г/кг) ослабляла, но не устраняла судорожный припадок крыс с аудиогенной эпилепсией. Противосудорожная активность ГОМК и БФГАМК зависела от исходной силы судорожного припадка. У крыс с двигательным возбуждением и клоническим судорожным припадком эти производные ГАМК устраняли эпилептический приступ, а у крыс с тонико-клоническими судорогами их действие было относительно слабым. Наибольшую эффективность в подавлении аудиогенной эпилепсии у крыс проявила БФГАМК (Хаунина, 1964а). ГАМК-холин (1—10 мг/кг,

в/в и п/к) также предотвращал судорожные приступы у мышей с врожденным предрасположением к судорогам (Ashida et al., 1965).

Противосудорожное действие БОГАМК. Аппликация БОГАМК на моторную область коры, ее инъекция в сонную артерию или в СМЖ оказывали отчетливое ингибиторное действие на судорожную активность собак, вызванную электростимуляцией (Hayashi a. Nagai, 1956; Hayashi a. Suhara, 1956; Kodama, 1957). Интралюмбальное введение собакам 0.02—0.03 моль БОГАМК быстро тормозило генерализованные судороги, возникающие при раздражении двигательной зоны коры электрическим током. По отношению к общему количеству СМЖ ее эффективная концентрация составляла 0.0001—0.005 моль (Ushikubo, 1959). Генерализованная судорожная активность, вызванная инъекцией судорожных веществ (коразола, стрихнина, d-тубокурарина, гидразидов), снималась введением БОГАМК в СМЖ в течение 5—10 сек. Защитного эффекта БОГАМК не наблюдалось лишь против судорог, вызванных пикротоксином и гуанидином (Hayashi, 1959a, 1959b). Тормозящее действие БОГАМК было в 13 раз сильнее, чем ГАМК (Hayashi, 1959a; Masuto, 1960; Bertelli a. Gavazzi, 1961). Противосудорожное действие БОГАМК было показано также против кардиазола, камфоры, прокаина, ледрина и токсопиримидина, но подобный эффект не проявлялся против стрихнина (Muraoka, 1958; Yabuuchi, 1958; Hisada a. Hado, 1960). В случаях длительного (до 5 час.) введения БОГАМК дробными дозами после введения токсопиримидина приступы судорог наступали лишь у некоторых мышей и гибель их снижалась до 20%. Этот факт указывает на длительность угнетения активности ГДК мозга токсопиримидином и кратковременное действие БОГАМК (Nishizawa et al., 1960b). Исследование изомеров БОГАМК показало, что лишь D-БОГАМК (1 г/кг — 6 раз в/бр) оказывала отчетливое защитное действие, которое характеризовалось как количеством выживших мышей после судорожного эффекта оксиметилпиримидина, так и увеличением латентного периода судорог (Nishigori, 1966). Введение БОГАМК (100 мг/кг) морской свинке оказало защитный эффект против острого отравления изониазидом (Mussa et al., 1965).

В ряде работ отрицается противосудорожное действие БОГАМК у животных с экспериментальными судорогами: ее инъекция (0.35—1.05 мг/г, в/бр) ни сразу после введения, ни позже не оказывала подавляющего эффекта на манежные движения у мышей, вызванные введением токсопиримидина или ИНГ (Koguchi, 1958). Даже при интрацистернальном введении ни ГАМК, ни БОГАМК не предупреждали развитие судорог под влиянием токсопиримидина (6.67 мг/кг) или изониазида (6.5 мг/кг), а лишь несколько увеличивали выживаемость собак при отравлении изониазидом (Koguchi, 1962). При действии оксиметилпиримидина на мезэнцефало-диэнцефалическую область, и особенно на гипоталамус кроликов, у них развивались клонические и тонические судороги, которые ингибировались введением пиридоксаля или хлоралгидрата, но не БОГАМК (Enomoto et al., 1959a, 1959b, 1959c).

Изучение противосудорожных свойств отечественного препарата БОГАМК, названного буксамином, было проведено на мышах и кроликах (Ильюченок и Винницкий, 1963, 1964, 1965). Введение БОГАМК (200—500 мг/кг, в/в кроликам и 1 г/кг, в/в мышам) вызвало уменьшение частоты возникновения судорог, вызываемых коразолом, стрихнином, камфорой, арекалином, никотином и электрическим током. Доза в 500 мг/кг (в/в) обусловливала необходимость более высокой силы тока для возникновения электрошока у мышей. Введение препарата (100—1000 мг, в/в) за 10 мин. до инъекции коразола повышало его судорожную дозу с 71 до 116 мг/кг. В дозе 1—3 г/кг БОГАМК предотвращала судороги и снижала до 50% смертность мышей при введении коразола (85 мг/кг), в дозе

3 г/кг (в/в) препарат предотвращал судороги и смерть 50% мышей от стрихнина (1.5 мг/кг, п/к). Инъекция БОГАМК (100—1000 мг/кг, в/в) мышам способствовала уменьшению частоты возникновения судорог и тремора от подкожного введения арекалина (20 мг/кг). Более слабый защитный эффект БОГАМК был отмечен в отношении никотиновых судорог. При судорогах, вызываемых камфорой, отчетливого противосудорожного действия БОГАМК выявить не удалось. Отмечено лишь некоторое увеличение продолжительности жизни животных.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГАМК И БОГАМК ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Оральное применение ГАМК показало ее эффективность при разнообразных типах судорог: наблюдалось значительное улучшение состояния больных вплоть до снятия судорожных приступов в течение 2 месяцев при

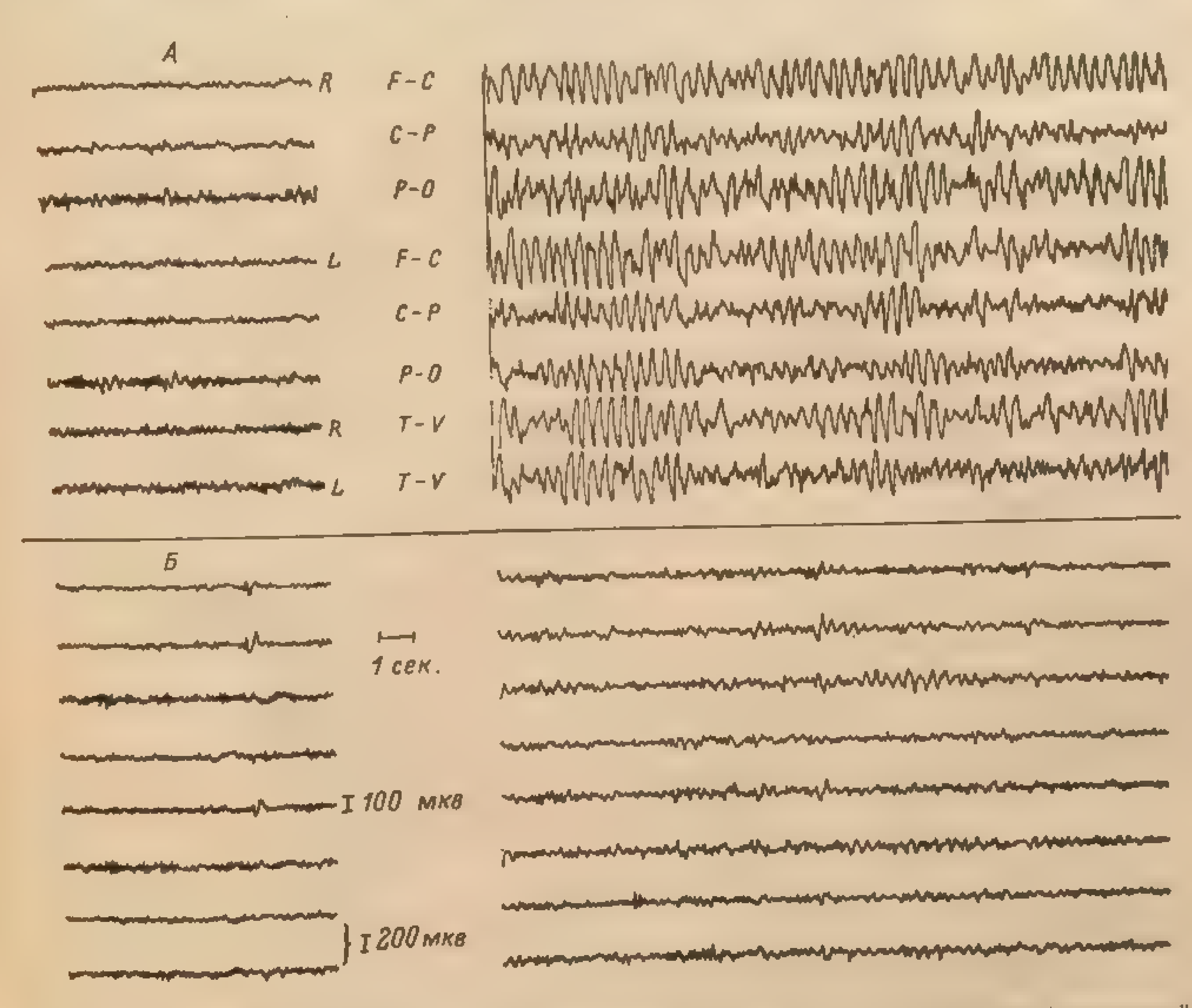


Рис. 21. Запись ЭЭГ у пациента с petit mal в начале (*слева*) и в конце 3-минутной гипервентиляции (*справа*) (Tower, 1960b).

Запись *А* сделана до второй пробы с ГАМК при частоте судорог 200—300 раз в месяц; запись *Б* — спустя 18 мес. после орального приема ГАМК (2 ммоль/кг, 4 раза в день). Частота судорог в этот период — менее 40 раз в месяц. Электроды: *R* — правый, *L* — левый, *F* — лобный, *C* — центральный, *P* — теменной, *O* — затылочный — все в среднелатеральной плоскости, *T* — височный (ухо) и *V* — среднетеменной. Время и величина калибровки для обоих случаев даны между нижними записями.

четырехкратном ежедневном приеме ГАМК (200 мг/кг) (Tower, 1960a). Одновременно было отмечено изменение ЭЭГ с исчезновением судорожной активности (рис. 21). Особенно эффективное действие ГАМК наблюдалось у подростков с судорогами типа petit mal. Спустя месяц после приема ГАМК в дозе 200 мг/кг 4 раза в день количество припадков, рав-

ное 400 в месяц, снизилось в 2 раза. При продолжении приема ГАМК еще через месяц припадки исчезли и не наблюдались в течение последующих 5 месяцев. Испытания по действию ГАМК и БОГАМК при различных способах их введения (в/в, в/арт., субарахноидально) на больных с разными проявлениями эпилептических припадков выявили тормозной эффект при petit mal. В случаях тяжелой формы заболевания с соответствующим отражением на ЭЭГ улучшение клинического состояния после применения ГАМК и БОГАМК сопровождалось нормализацией ЭЭГ (Floris et al., 1962). Пероральное введение ГАМК (2 г) предотвращало генерализованные тоническо-клонические судороги, появившиеся у брата и сестры на 5-й и 4-й день жизни (Marie et al., 1961).

Прием внутрь ГАМК (0.3—0.8 г в день) полностью прекращал судороги у 27 больных эпилепсией с генерализованными судорогами в течение 6 месяцев. При введении ГАМК эндолюмбально судороги прекратились у 25 из 50 больных. У 43 из этих больных ГАМК не дала положительного эффекта при ее оральном приеме. При эндолюмбальном введении ГАМК с гомокарнозином у 17 из 26 больных было отмечено прекращение судорог; у 22 больных не наблюдалось эффекта при эндолюмбальном введении одной лишь ГАМК (Hayashi 1965).

Сводные данные японских и итальянских авторов, представленные в работе де Майо (De Maio, 1962), показали, что лечение больных эпилепсией ГАМК и БОГАМК было успешным (в среднем 56.7% — от 35 до 83% случаев). Лечение ГАМК было также успешным при самых различных коматозных состояниях — печеночной комы, уремии, интоксикации, вызванной большими дозами снотворных, и т. п. (Shimizu et al., 1959). Хороший терапевтический результат применения ГАМК описан в ряде случаев предохранения от опасностей инсулинового шока (Takagi, 1961). Японский препарат БОГАМК (Gamibetal, Ono pharmaceutical Co., LTD, Higushiku, Osaka) рекомендуется при всех видах судорог у детей, а также при идиопатической и симптоматической эпилепсии. Применение per os или внутримышечное введение препарата (2—4 г в день) 20 больным эпилепсией в течение 1—4 месяцев привело к снижению частоты припадков наряду с общим улучшением состояния у 14 больных. Из них 9 лечились лишь БОГАМК, а 5 получали дополнительно еще половину дозы обычных противосудорожных средств (барбитуратов). Уже после месячного лечения исчезали или значительно затихали изменения ЭЭГ, характерные для больных эпилепсией (De Maio et al., 1961; Giove a. De Maio, 1962; De Maio, 1962; 1965). Применение БОГАМК в дозах от 0.5 до 3 г при лечении 300 больных эпилепсией показало улучшение состояния в 60% (Ichiishi, 1960; Wada et al., 1961). Среди 120 больных, ранее принимавших другие противосудорожные средства, после приема БОГАМК улучшение отмечено в 55% случаев. Из 26 больных, лечившихся впервые только БОГАМК, улучшение отмечено у 19 больных. Наилучший терапевтический эффект был получен у детей с судорожной формой эпилепсии. В случае идиопатической и симптоматической эпилепсии БОГАМК оказывала общее улучшение состояния больных с исчезновением у них головной боли. На ЭЭГ также отмечалось улучшение с нормализацией биоэлектрической активности (Namba, 1960; Takashita a. Nagai, 1960). Согласно данным итальянских клиницистов (Buscaino a. Ferrari, 1961; Buscaino, 1965), применение БОГАМК (0.75—1.5 г, иногда 3 г в день) у 13 больных различными формами эпилепсии дало уменьшение припадков только у 5 больных. Положительный эффект достигался лишь при длительном применении больших доз БОГАМК и сохранялся только в период лечения.

При различных формах эпилепсии у детей и детских судорогах, возникающих при лихорадочных состояниях, расстройствах пищеварения и т. п.,

для подавления судорожной активности назначали БОГАМК в суточных дозах от 0.25 до 1.5 г на прием 2—3 раза в день (в зависимости от возраста) с периодом лечения от 1 до 3 мес. (Careddu a. Franchini, 1965). Лечение хронической эпилепсии у детей в возрасте 5—14 лет ежедневной дозой БОГАМК 1.5 г показало у них улучшение ЭЭГ (Paganoni a. Gervasio, 1965). При лечении детей с миоклонической, фокальной и психомоторной формами эпилепсии было отмечено в ряде случаев улучшение состояния (0.5—1.0 г в день).

В случае острого энцефалита ведение БОГАМК не имело терапевтического действия (Cavazzuti, 1965). Попытки применения БОГАМК в терапии умственно отсталых детей также не дали значительных результатов. Пероральное введение БОГАМК (0.5 г в день) в течение 4 месяцев олигофреникам в возрасте 3—6 лет лишь в одном случае дало улучшение состояния. Эффект ежедневной дозы БОГАМК (1 г в течение 3 месяцев) умственно отсталым детям (8—15 лет) очень слабо проявился на функциях ц.н.с. (Okazaki a. Takanaka, 1960; Cavazzuti, 1965).

Испытание в клинике БОГАМК (Nishimoto et il., 1964) для лечения 22 больных эпилепсией, резистентных к действию других средств, посредством спинномозговых ее инъекций (курс лечения — 6 инъекций БОГАМК через день в общей дозе 500 мг (30, 40, 100, 100 и 100 мг) показало значительное улучшение с полным прекращением судорожных припадков в течение 2—3 месяцев после лечения у 13 человек; у 6 человек после окончания инъекций припадки стали менее интенсивными и лишь у 3 больных состояние не изменилось.

Применение БОГАМК рекомендовано также при неудержимой икоте и наличии тремора в мышцах. Введение 1 г БОГАМК пациентам с синдромами болезни Паркинсона вызывало у них релаксацию тонуса мышц, заметное повышение сухожильных рефлексов, уменьшение дрожания и улучшение общего их состояния (Higashino a. Iwasaki, 1960). Обычно рекомендуется в первоначальном периоде лечения назначать большие дозы препарата БОГАМК и затем постепенно их уменьшать. Хаяши (Hayashi, 1965a) привел данные о полном излечении больных эпилепсией (в 84% случаев), которое наблюдалось в течение трех с половиной лет, в результате совместного введения БОГАМК с гомокарнозином. Внутримозговая инъекция гомокарнозина способствовала также улучшению состояния пациентов, резистентных к БОГАМК. В течение 2—12 мес. наблюдали клиническое улучшение у 10 больных эпилепсией (petit mal) и у 36 — с grand mal. Прекращение эпилептических припадков у людей возникало также после инъекции ГАМК-холина (200 мг, в/в в день) (Jinnai, 1965). Применение АОУК в качестве противосудорожного средства показало улучшение клинического состояния у 10 детей из 23 (Tibbles a. McGreal, 1963).

ПРИМЕНЕНИЕ ГАМК И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ

Клиническая эффективность ГАМК наблюдалась при психических нарушениях в при различных формах идиотии у детей. В 63 случаях из 106 было отмечено улучшение состояния больных, получавших ежедневно 1—3 г ГАМК в течение 4 мес. Введение ГАМК вызывало также улучшение самочувствия у больных при нарушении мозгового кровообращения с исчезновением явлений затруднения речи и дефектов памяти (Shibata et al., 1960). Применение ГАМК для лечения 18 больных (3 г 3 раза в день) показало улучшение умственной деятельности, речи и двигательных функций (Ogino et al., 1961). ГАМК применялась также у 5 больных с психозами после операций. У четырех получено стойкое улучшение пси-

хического состояния (Borromei a. Nucci, 1962). В 1960 г. японской фирмой (Daiichi Seiyaku Co. LTD) рекомендовано применение препарата Gammaron (в настоящее время название препарата — Gammalon) при психических расстройствах, в особенности в случае умственной отсталости у детей в результате детского паралича, при гипертонии с симптомами головной боли и бессонницей, при парезах и нарушениях мозгового кровообращения. Лечение 165 пациентов с различными нарушениями в нервной системе посредством совместного применения таблеток ГАМК (0.5 г) и витамина B_6 (0.05 г) 2 или 3 раза в день показало значительные улучшения в клиническом состоянии больных в 80% случаев (Blei a. Levin, 1964).

Предварительные данные об испытании БФГАМК у больных с неврозами и нарушениями сна обнаружили положительный эффект (Бобровская и др., 1964). Препарат назначали внутрь 1—3 раза в день по 0.3—0.9 г в сутки (в случаях бессонницы 0.3—0.6 г на прием за 1 или 2 часа до отхода ко сну). В процессе лечения БФГАМК (8—46 дней) у больных наступало значительное улучшение состояния: уменьшались напряженность и страхи, улучшалось настроение, сон становился глубже и продолжительнее.

Наблюдения над 50 психическими больными с расстройствами сна, галлюцинаторными состояниями и психомоторными приступами показали, что применение БФГАМК (100—1000 мг, per os, в/в, в/м и внутрилюмбально в однократной дозе) дает отчетливый эффект при психомоторной эпилепсии, в особенности у острых больных с первично-эффективным и избирательно маниакальным возбуждением. Особенностью действия БФГАМК является тотальное влияние на все компоненты маниакального синдрома с восстановлением сна (Хвиливицкий и др., 1964а, 1964б). Недостатком препарата является быстрое привыкание к нему больных и необходимость повторного повышения дозы для ликвидации истощения лечебного эффекта БФГАМК (Бобровская и др., 1964; Хаунина, 1964а, 1965; Хвиливицкий, и др., 1964а, 1964б).

При применении БФГАМК у больных шизофренией, с органическим поражением ц. н. с., психопатиями, неврозами, хроническим алкоголизмом и наркоманиями был установлен круг расстройств, в отношении которых препарат давал терапевтический эффект. Средняя разовая доза БФГАМК при пероральном применении составляла 0.5—1 г, средняя суточная ее доза была равна 1.5—3 г. Препарат БФГАМК назначался больным с аффективными нарушениями (циркулярная шизофрения, аффективные расстройства вследствие органического поражения ц. н. с.), состояние которых характеризовалось подавленным настроением, беспричинной тревогой и немотивированными страхами. Длительное систематическое лечение БФГАМК (1—3 мес.) обусловило исчезновение эффективной напряженности.

При комбинированном применении БФГАМК (прием препарата днем) и ГОМК (перед сном) терапевтический эффект был выражен у большинства больных. В тех случаях, когда тревожно-депрессивные реакции сопровождали вегетативно-сосудистый пароксизм, они исчезали под влиянием лечения даже при сохранении пароксизмов. У больных с маниакальным состоянием производные ГАМК уменьшали двигательное возбуждение и выраженность самого маниакального аффекта. Психопатическое возбуждение также успешно купировалось БФГАМК. У больных с неврастеническим синдромом уменьшалась раздражительность и значительно уменьшались гиперстетические явления. Применение БФГАМК у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, вызывало улучшение настроения с исчезновением страха и мышечного тремора с одновременным повышением активности и нормализацией сна. Истощение транквилизи-

рующего эффекта БФГАМК удавалось предотвратить повторным повышением ее дозы (на $^1/_4$—$^1/_3$ суточной дозы; Банщиков и Березин, 1966а, 1966б, 1968).

При приеме ГОМК происходило лишь временное исчезновение тремора у больного паркинсонизмом, который возобновлялся, несмотря на последующее ее введение (Laborit et al., 1960; Laborit, 1964). Другие исследователи (Veghelyi et al., 1965) показали, что даже однократное введение ГОМК (30—50 мг/кг, в/в) способно прекратить судороги различной этиологии (пневмококковый менингит, энцефалит и др.) у большинства больных. Препарат был эффективен даже при самых тяжелых судорогах, включая status eclampticus, особенно при совместном использовании барбитуратов. У больных эпилепсией в 30 случаях из 59 ГОМК (30—60 мг/кг, per os) вызывала активацию аномальной ЭЭГ. При атеросклерозе мозговых сосудов и при мигрени активация ЭЭГ была отмечена в 40—47% случаев, а у больных неврозами и шизофренией процент активации был не более чем в 15% случаев (Tanaka et al., 1966). Эффективность применения ГОМК была отмечена (Danon-Boileau et al., 1962) при острых депрессивных состояниях у больных шизофренией и при неврозах, когда нейролептики и транквилизаторы не оказывали благоприятного влияния, и использование сонной терапии или, наоборот, шокотерапии было нежелательно. Инъекции «неснотворной дозы» ГОМК (по 2 г 3 раза в день, в/в) в течение 3—8 дней оказывали лечебный эффект в улучшении состояния больных, которые становились спокойными и более контактными, в результате чего облегчалась психотерапия. Однако терапевтический эффект препарата ослаблялся при длительном лечении. Инъекции ГОМК (2 г, в/в) в сочетании с атропином психическим больным (11 человек) вызывали глубокий сон, который в ряде случаев сопровождался яркими сновидениями. Воспоминания о сновидениях после пробуждения были четкими, что использовалось врачом для проведения психоанализа (Appia, 1967).

Применение ГОМК оказалось эффективным при лечении ощущений внутренней напряженности, гиперстетических реакций и при депрессии. Транквилизирующий эффект нейролептиков усиливался ГОМК. Применение ГОМК у больных с галлюцинаторно-параноидным синдромом приводило к уменьшению интенсивности или даже полному исчезновению галлюцинаций. У больных с аффективными нарушениями после приема ГОМК устранялись тревога и страх, ослабевала интенсивность сенестопатий и их тягостная аффективная окраска. У пациентов с неврастеническим обсессивным и истероподобным синдромами после применения ГОМК уменьшалась раздражительность, исчезали экплозивные реакции и наступала нормализация сна. При периодическом парентеральном введении ГОМК (1—2 г в сутки per os или 6 г в/в) удавалось купировать психомоторное возбуждение любого генеза (Банщиков и Березин, 1966а, 1968). По мнению авторов, в этом эффекте ГОМК некоторую роль имела вызываемая ей миорелаксация. Исследование нейропсихического действия ГОМК, проведенное французскими клиницистами (Deray et al., 1965), показало меньшую эффективность, поскольку прием внутрь 1.5 г ГОМК на фоне возбуждения не вызывал у больных значительного седативного эффекта.

Хронический алкоголизм рассматривают как противопоказание к назначению ГОМК, что связывается с метаболической близостью препарата к спирту (Danon-Boileau et al., 1962). Эти данные было подтверждены в последующих работах (Conedic, et al., 1964). По данным Соловьева (1967), прием ГОМК (2—2.5 г в сутки) не давал значительного благоприятного действия для купирования абстинентного синдрома у больных хроническим алкоголизмом. По мнению Банщикова и Березина (1966б,

1968), применение ГОМК для лечения хронического алкоголизма связано с его транквилизирующим действием, позволяющим эффективно воздействовать на многие проявления абстинентного синдрома.

Клинические исследования на больных с последствиями энцефалита, показали, что введение гомопантотеновой кислоты (1—3 г в день) в течение 6—96 дней вызывало улучшение речи и моторных движений. В 8 из 10 случаев полностью исчезали постэнцефалические симптомы, соответствующие улучшения были найдены в ЭЭГ с появлением основных волн. Улучшение отмечено также в ЭЭГ умственно отсталых детей, получавших в течение 3 месяцев ежедневную дозу 3 г гомопантотеновой кислоты (Nishizawa a. Kodama, 1966). Анализ ЭЭГ 585 умственно отсталых детей в конце 1-го, 3-го, 6-го месяцев и в конце года показал, что введение им гомопантотеновой кислоты (50 мг/кг, ежедневно в течение года) часто снижало процент медленных волн, которые обычно наблюдали в фоновой записи в затылочной области, и обычно вызывало нормальные α-волны. Частота увеличенных пиков также повышалась (Hamamoto, 1966).

Сведений о применении БОГАМК в психиатрии крайне мало. В проспекте препарата «Гамибетал» (БОГАМК), изданном японской фирмой (Ono pharmaceutical Co. LTD), указывается, что этот препарат способен ослаблять или устранять нервные переутомления и чувства беспокойства, вызванные гипертонической болезнью, но препарат не обладает терапевтическим действием в отношении форм эпилепсии, сопровождающихся психическими заболеваниями. С некоторым успехом БОГАМК (32.5—167.5 г) применяли для лечения нервно-психических заболеваний в течение 2—5 месяцев (La Paglia a. Andreani, 1967). Каких-либо побочных эффектов, проявляющихся в морфологии и биохимии крови, мочи и функции печени, отмечено не было. Препарат был также эффективен при старческом слабоумии, вызываемом склерозом сосудов мозга.

АНТИСПАСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГАМК И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Клиническую эффективность ГАМК наблюдали при лечении больных гипертонией (67 случаев). Ежедневный прием 3 раза по 1 г ГАМК (per os) в 51 случае вызвал отчетливое снижение кровяного давления с одновременным исчезновением ряда субъективных ощущений (головная боль, шум в ушах, головокружение, бессонница). Кроме того, ГАМК показала диуретический эффект вследствие увеличения скорости кровотока в почках (Shibata et al., 1960; Takahashi et al., 1961a). Гипотензивный эффект ГАМК и улучшение клинического состояния у больных гипертонической болезнью было отмечено при ее приеме 2.5 г в день в течение 15—18 дней. Но у больных с выраженными сосудистыми изменениями эффекта ГАМК не наблюдалось. У больных с циррозом печени и острым гепатитом внутривенное введение капельным способом ГАМК в дозе 100—200 мг в ряде случаев вызывало снижение содержания аммиака в крови и способствовало улучшению общего состояния больных (Belloni et al., 1966).

Японский препарат БОГАМК («Гамибетал») рекомендован для применения в качестве седативного средства при симптомах, вызванных резким повышением кровяного давления или спазмами сосудов головного мозга. Применение гамибетала восстанавливало расстройства речи, тетраплегию и т. п. Гамибетал показан и при различных формах гипертонической болезни (эссенциальной, почечной) с исчезновением ее субъективных симптомов (головная боль, головокружение, бессонница, утомление). Введение ежедневно 1 г препарата в течение 3—15 недель 18 больным гипертонической болезнью показало эффективное улучшение у 14 пациентов, сопровождавшееся снижением кровяного

давления, улучшением кардиограммы и исчезновением субъективных симптомов (Murakami a. Shibayama, 1960). Ежедневное введение 1 г гамибетала (в тройной дозе) 20 больным (15 случаев эссенциальной формы, 4 — почечной формы и 1 случай портальной гипертонии) с высоким кровяным давлением (180—250 мм рт. ст.) обусловило во всех случаях значительное снижение давления. В среднем требовалось около 14 дней для четкого проявления эффекта снижения кровяного давления и исчезновения субъективных симптомов гипертонической болезни — головокружения, головной боли, тахикардии, ригидности плеч, бессонницы (Namba et al., 1960). Подкожное или оральное введение гамибетала снижало кровяное давление в плечевой артерии и в мозговых сосудах. Инъекция препарата (2 мл 5%-го раствора, п/к) оказывала наиболее значительный эффект спустя 30—240 мин. В случае приема 1 г гамибетала per os длительность действия его достигала 4—8 час. Увеличение дозы гамибетала до 3 г давало еще большее снижение кровяного давления с длительностью действия в течение 3—5 дней (Tominaga et al., 1960). При острых заболеваниях, таких как инсульт, раствор гамибетала рекомендуют вводить подкожно, внутримышечно или медленно внутривенно. Как правило, при различных формах гипертонической болезни гамибетал назначают в суточных дозах от 0.5 до 1.0 г на прием 2—3 раза в день per os.

Производное ГАМК (β-4-хлорфенил-ГАМК) обладает противоспастическим действием в отношении поперечнополосатой мускулатуры. Для клинического испытания эффективности данного препарата его применяли внутрь по 50—100 мг (чаще по 75 мг) в сутки (в два-три приема) на протяжении 2—30 дней (чаще 10 дней) у 50 больных с различными формами мышечной гипертонии (спастические гемиплегии вследствие фокальных церебральных васкулопатий, синдром демиелинизации, болезнь Паркинсона, болезнь Вильсона, нарушения в спинном мозгу). Релаксация мышц достигалась только при пирамидных спастических явлениях, обусловленных патологическим процессом в спинном мозге. Положительного эффекта β-4-хлорфенил-ГАМК не было при экстрапирамидных и пирамидных спазмах церебрального происхождения (Bergamini et al., 1966). Миотонолитический эффект, выражающийся в уменьшении спастических явлений, был обнаружен при лечении β-4-хлорфенил-ГАМК больных рассеянным склерозом и сосудистыми миелопатиями, что подтверждалось регистрацией сухожильных рефлексов и рефлекса Гофмана (Birkmayer et al., 1967).

Циклизованная форма ГАМК-2-пирролидон (2—10 мг/кг) подавляла вестибулярный нистагм у людей (Giurgea et al., 1967).

ПРИМЕНЕНИЕ ГОМК В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

В анестезиологической практике ГОМК впервые применила Лаборит (Laborit et al., 1961; Laborit a. Kind, 1961) по поводу вертебральной артериографии. Было отмечено наличие стабильного давления и отсутствие каких-либо осложнений и усиления рефлекторных реакций. Впоследствии ГОМК применяли при наркозе во время операций на сердце и периферических сосудах (Cailar a. Herail, 1962), на грудной клетке, в брюшной полости и во время ортопедических вмешательств (Blumenfeld et al. 1962). Применение ГОМК обеспечивало свободные манипуляции на верхних дыхательных путях и надгортаннике без спазм или кашля. Медленное развитие действия ГОМК (30—45 мин.) и его большая длительность являются показанием для длительных хирургических процедур (Rosengarten, 1966). Отсутствие угнетения дыхания и повреждения паренхиматозных органов при введении ГОМК дает возможность использования его при операциях у больных с повреждением печени и почек (Počta, 1964).

Наркоз ГОМК показан у больных пожилого возраста и при большой степени риска оперативного вмешательства. Японские клиницисты (Nisimura et al., 1966; Sato et al., 1966) применили ГОМК в смеси с анальгетиками и нейролептиками при внутричерепных операциях. В качестве преимущества отмечена возможность проведения эндотрахеальной интубации без введения мышечных релаксантов, отсутствие необходимости добавлять сильные ингаляционные наркотики, а также гладкое и быстрое пробуждение после наркоза.

Применение ГОМК во время родов показало хороший анестетический эффект (Cubesi, 1967). Особенно перспективна комбинация ГОМК с нейролептанальгезией дегидробензперидалом или фентанилом при кесаревых сечениях (Madjidi, 1967). Использование диазепама и ГОМК исключало фазу возбуждения в послеоперационном периоде (Touchard, 1966).

При наркозе у нейрохирургических оперируемых ГОМК и фторотан удачно дополняли друг друга без каких-либо осложнений (Cipriani a. Guerrini, 1966). Наличие ГОМК в составе коктейля для лечения отека мозга после черепно-мозговых операций или травм показало обнадеживающие результаты (Torelli, 1966).

В отечественной литературе первые сообщения о клиническом применении ГОМК были опубликованы в 1966 г. Хороший седативный эффект наблюдали при введении внутрь ГОМК (70—90 мг/кг, per os) в комплексе средств обычной премедикации как до операции с искусственным кровообращением по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца, так и в послеоперационном периоде при состояниях, сопровождающихся беспокойством, двигательным возбуждением и галлюцинациями (Бунятян и др., 1966). Авторы рекомендуют применение ГОМК во время длительной церебральной гипотермии для подавления нежелательных реакций организма на охлаждение, проявляющихся в виде появления дрожи и выраженного озноба. Лакоза (1966) описывает применение ГОМК (70 мг/кг, в/в) для премедикации и вводного наркоза при внутригрудных вмешательствах у больных с приобретенными пороками сердца. У больных с исходной тахикардией наблюдались замедление сердечного ритма и нормализация ЭКГ. Предварительное введение ГОМК (40 мг/кг, в/в) перед гексеналом потенцировало его действие, уменьшая дозу снотворного более чем в два раза. Применение ГОМК (50—100 мг/кг, в/в) для обезболивания при операциях на сердце в комплексе средств профилактики гипоксии показало ее способность стабильно поддерживать артериальное давление, которое оставалось на исходном уровне почти на всех этапах операции даже у тяжело больных с выраженными нарушениями кровообращения (Зольников и др., 1966). Использование в качестве наркоза ГОМК при операциях рака желудка не вызывало существенных изменений в кровенаполнении сосудов головного мозга (Плохой и др., 1967). У больных митральным стенозом с выраженной легочной гипертензией ГОМК оказывала седативный эффект без осложнений, непосредственно связанных с ее использованием (Сафонова и др., 1967). Следует подчеркнуть способность ГОМК повышать устойчивость организма к гипоксии, что позволяет использовать ее у наиболее тяжелых больных в сложных анестезиологических ситуациях.*

Первые успехи в клиническом применении ГАМК и ее производных открывают перспективу получения лекарственных средств, близких по своей структуре к метаболитам мозга, что обеспечит избирательность действия их на ц. н. с. при низкой токсичности.

---

* Перспективность клинического применения ГОМК (хирургическая клиника, детская анестезиология, премедикация у больных с пороками сердца) показана в книге «Оксибутират натрия» (под ред. В. В. Закусова, изд. «Медицина», М., 1968).

ГЛАВА ВОСЬМАЯ

РОЛЬ ГАМК В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Пытаясь объяснить действие ГАМК в нервной системе, мы неизбежно ощущаем пробелы в наших знаниях относительно нейро-анатомических структур и нейро-химических особенностей обмена в мозге. В головном мозге различные нервные элементы, обладающие разнообразными функциями, образуют сложные компактные структуры. В основном избирательность взаимодействия нервных клеток определяется анатомическими взаимоотношениями, а там, где клетки наиболее тесно соприкасаются друг с другом, особое значение приобретает химическая специфичность. Деятельность головного мозга состоит в интеграции большого числа процессов, весьма значительно различающихся по своей скорости и происходящих на большой поверхности разветвленной сети дендритов нейронов в коре, которая наиболее чувствительна к действию различных факторов химической или физической природы. По этому нервному субстрату проходят возбуждающие импульсы, воздействующие па нейрон посредством освобождения ацетилхолина в нервных окончаниях. Подобную роль в снижении или повышении мембранного потенциала помимо ацетилхолина может выполнять и ГАМК, обеспечивающая тормозное воздействие.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ Ц. Н. С.

Наличие ГАМК приурочено к серому веществу коры и мозжечка, в котором располагаются, ассоциативные связи и осуществляется синаптический перенос, т. е. процессы, обеспечивающие тонкую регулировку всех поступающих в мозг раздражений и ответов на них. Параллельно с ГАМК локализована и ГДК, осуществляющая ее образование из глутаминовой кислоты в стехиометрических количествах с выделением 1 моля CO_2. Возникновение ГАМК и ее последующая диффузия происходит непосредственно в субклеточных компонентах нервной клетки, на активность которой она воздействует. При этом локально осуществляется объединенный эффект ГАМК и CO_2, который несомненно должен отличаться от топического наложения одной лишь ГАМК. Возникновение внутриклеточного ацидоза за счет CO_2 может способствовать развитию состояния торможения в нервных структурах, обусловливаемого ГАМК. По сравнению с ацетилхолином, серотонином, норадреналином количество ГАМК в ткани мозга во много раз больше. Создается впечатление, что в синапсах апикальных дендритов кортикальных элементов, особенно чувствительных к действию ГАМК, а возможно, и в более глубоких слоях коры преобладает состояние торможения, обусловленное наличием ГАМК. Тем самым процессы возбуждения развертываются на нервных структурах и поверхностях, находящихся в состоянии торможения, через которое выявляются наиболее адекватные раздражения и которое соответствует со-

стоянию относительного физиологического покоя, проявляющегося в период между крайними состояниями — глубоким торможением (наркотический или естественный сон) и возбуждением вплоть до судорожных приступов. Все внешние проявления нервной деятельности, их последовательности и связи, установленные И. П. Павловым, обусловливаются фазами физико-химических процессов, происходящих в структурах и на поверхностях мембран нервных клеток, регуляция которых осуществляется физиологически активными веществами, представляющими смесь большого числа природных соединений — от обычных метаболитов до высокоспециализированных нейрогуморальных агентов. Вступая в многосторонние биохимические связи в сложной цепи энзимохимических реакций, продукты метаболизма нервных клеток тонко регулируют функциональную деятельность возбудимых структур и устанавливают определенное соотношение между возбуждением и торможением в нервных образованиях.

Синтез ацетилхолина, осуществляемый с потреблением богатого энергией вещества (ацетил-коэнзим А), протекает быстро, а его удаление — разрушение холинэстеразой — протекает с еще большей скоростью. Следовательно, возбуждение является процессом, весьма ограниченным во времени. По сравнению с ним образование ГАМК является более медленным процессом, а ее удаление — еще более медленным, требующим диффузии ГАМК в другие внутриклеточные структуры нервных клеток, в которых локализована ГАМК-Т. Вопрос о скорости химических превращений в мозге связывается с количеством активных веществ (нейрогормонов, медиаторов, ферментов) или субстратов для проявления их деятельности. Процессы возбуждения происходят с большой скоростью и затратой энергии для обеспечения химических реакций, лежащих в основе их проявления. Общее состояние торможения, присущее нормальной деятельности нервной системы и обусловленное влиянием ГАМК, необходимо для тонкого регулирования поступающих агентов раздражения, проявления возбуждения на них и сохранения энергетического баланса для нового проведения импульса возбуждения. Однако выразить эти соотношения функционального состояния в количественных единицах, во временны́х интервалах, обусловленных скоростью химических реакций, или в единицах общей активности нервных структур при различных функциональных состояниях, регулируемых балансом ГАМК с другими активными компонентами нервных клеток, пока не представляется возможным.

Изучение ингибиторных свойств ГАМК показало, что они вызваны специфическим изменением проницаемости мембран для ионов хлора и, возможно, для ионов калия, ускорение движения которых способствует развитию и поддержанию гиперполяризации, наблюдаемой в течение блока, вызванного ГАМК. Этот эффект ГАМК на проницаемость мембраны не является постоянным. Увеличение специфической ионной проницаемости будет в свою очередь способствовать увеличению скорости разрушения ГАМК. Если при уменьшении ионов K^+ в окружающей среде увеличивается потенциал покоя, то ГАМК способствует возникновению нового уровня в процессе торможения и поддержанию состояния равновесия в клетке, т. е. ее гиперполяризующее действие усиливается. Повышение концентрации ГАМК прогрессивно увеличивает ее гиперполяризационное действие. Однако при концентрациях, в 10 раз превышающих пороговую для возникновения блока, ГАМК после гиперполяризации вызывает деполяризацию.

Вопрос о наличии связи между функциональным состоянием ц. н. с. и содержанием ГАМК в мозговой ткани, а также активностью ферментов, регулирующих ее уровень в мозге, остается еще невыясненным. Измене-

ние абсолютного уровня ГАМК в целом мозге как в сторону снижения, так и повышения, безусловно само по себе не может служить показателем функционального состояния нервной системы, особенно вследствие того, что одинаковый ее уровень может наблюдаться при диаметрально противоположных функциональных состояниях мозга. Тем самым имеющиеся факты опровергают предположение о существовании обратно пропорциональной зависимости между концентрацией ГАМК и возбудимостью всего мозга. Однако нельзя не допустить локальных изменений концентрации ГАМК в специфических отделах и структурах мозга, отражающих его возбудимость, что, конечно, не может выявляться при исследовании мозга в целом. Противоречивые данные об уровне ГАМК при различных функциональных состояниях ц. н. с. несомненно зависят от методических условий проведения опытов и отсутствия объективной оценки общего состояния организма, и прежде всего состояния кровообращения и дыхания. Нормальное функционирование компенсаторных механизмов организма тесно связано с поддержанием постоянства уровня ГАМК в мозге, которое в свою очередь имеет существенное значение в регулировании соотношения процессов возбуждения и торможения в нервных клетках, обеспечивая состояние относительного физиологического покоя. Повышение или снижение уровня ГАМК в ткани мозга при различных экстремальных воздействиях свидетельствует о наступлении кризисного момента вследствие нарушения общего состояния организма, и в первую очередь кровоснабжения мозга. С точки зрения концепции о регулирующем значении ГАМК в нервной системе и важности постоянства ее уровня для нормальной деятельности мозга не кажется парадоксальным увеличение ее содержания в мозге животных, получивших возбуждающие препараты, и снижение ее концентрации при воздействии депрессантов, вызывающих внутрикорковое торможение. При компенсируемых состояниях организма постоянство уровня ГАМК свидетельствует о высокой пластичности обмена ц. н. с. В случае нарушения деятельности ведущих жизненно важных систем организма (кровообращения и дыхания) могут возникать как вторичные неспецифические изменения в обмене мозга, так и защитные реакции от вредных воздействий. Увеличение количества ГАМК, которая не утилизируется в окислительных процессах в результате их нарушения при судорожных явлениях, может вызвать глубокое торможение нервных клеток, способствующее их сохранению. В случае отравления анестетическими средствами происходящее снижение концентрации ГАМК в мозге может также быть ответной реакцией организма для проявления процессов возбуждения в ц. н. с. Судорожные явления, связанные с недостаточностью витамина B_6 в организме, могут быть объяснены снижением уровня ГАМК в мозге в результате торможения активности ГДК, коферментом которой является производное витамина B_6. Снижением активности ГДК также могут быть объяснены судороги, вызванные различными гидразидами (тиосемикарбазидом, семикарбазидом и др.) и антиметаболитами витамина B_6 (токсопиримидином, дезоксипиридоксином). Следует учесть, что все декарбоксилазы аминокислот нуждаются в коферменте ПЛФ. Это обстоятельство резко усложняет первоначально существовавшую схему объяснения судорожных явлений лишь торможением активности ГДК и снижением уровня ГАМК в мозге. Наглядным примером этого являются данные опытов по одновременному введению гидразидов и витамина B_6, и также экспериментов с использованием гидроксиламина. В то же время отсутствие резкого изменения содержания ГАМК в мозге при судорожных состояниях свидетельствует о том, что постоянство ее уровня очень существенно для деятельности нервной системы. Как правило, большинство противосудорожных препаратов вызывает увеличение концентрации ГАМК в ткани мозга, хотя меха-

низм этих препаратов весьма сложен и их эффективность зависит от многих причин. В случае нормального функционирования компенсаторных систем организма концентрация ГАМК в мозге поддерживается на стабильном уровне, что указывает на высокую пластичность обмена в ц. н. с. и свидетельствует о том, что содержание ГАМК в ткани мозга не определяется лишь степенью активности ферментов ее обмена (ГДК и ГАМК-Т), но зависит от многих причин (Маслова и Сытинский, 1961, 1963; Чикваидзе, 1963; Сытинский, 1964; Sytinsky a. Priyatkina, 1966).

Обмен ГАМК и глутаминовой кислоты, связанный с окислительными процессами цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), играет важную

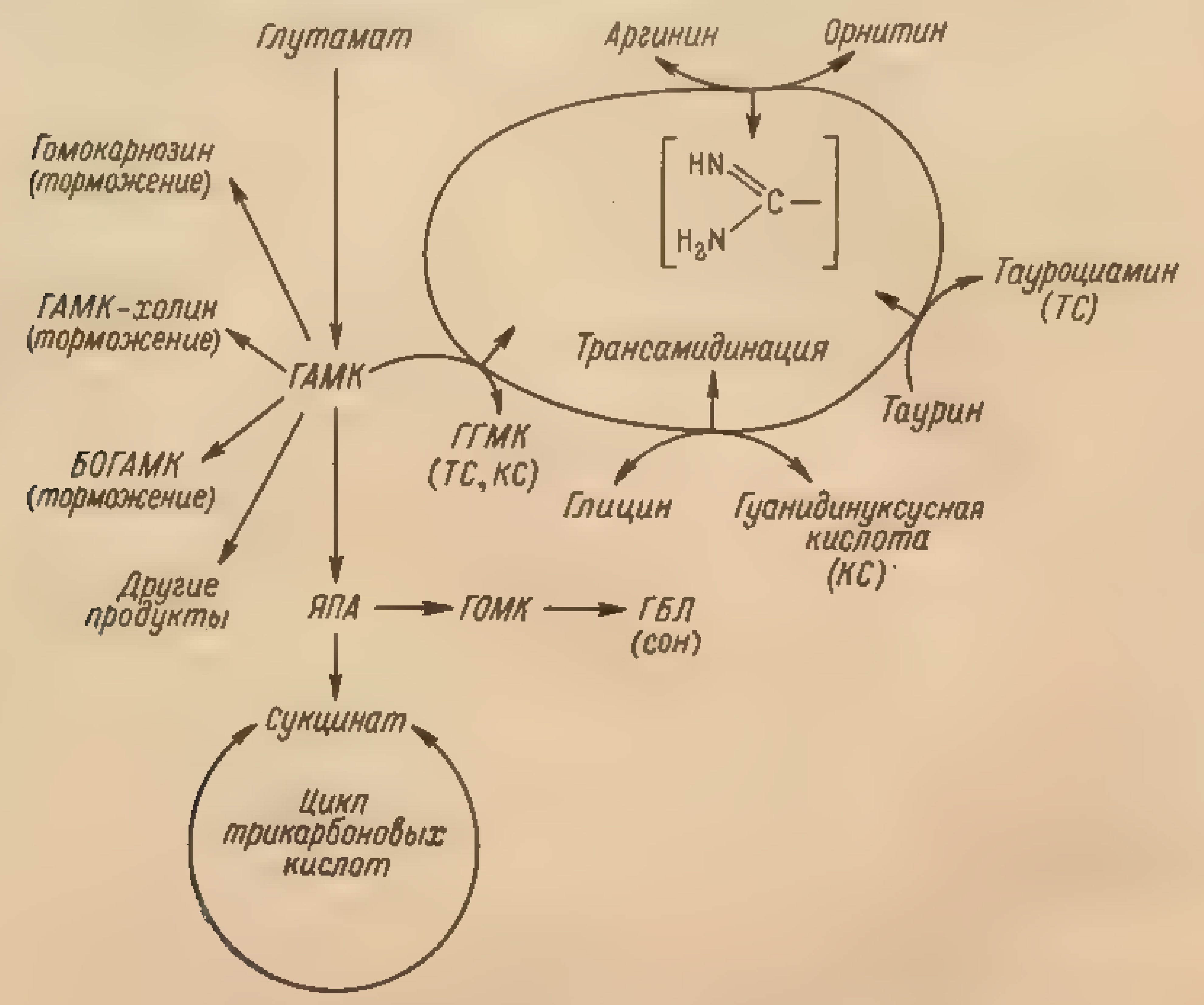


Рис. 22. Схема обмена ГАМК и образования тормозящих и возбуждающих веществ в мозге (Jinnai a. Mori, 1963).
КС и ТС — клонические и тонические судороги.

роль для установления общей последовательности и связи энергетических процессов с явлениями, отражающими деятельность мозга. Специфическим для мозга путем обмена веществ является реакция переаминирования ГАМК с α-кетоглутаровой кислотой. Образующийся при этой реакции ЯПА окисляется, и углеродная цепь ГАМК вступает в цикл Кребса на уровне янтарной кислоты. Этот путь имеет характерную особенность обмена, в процессе которого каждая молекула ГАМК регенерирует молекулу своего предшественника — глутаминовую кислоту. Существенное значение для функционирования этого пути имеет достаточное количество ПЛФ, недостаток которого вызывает уменьшение потребления кислорода тканью мозга и возникновение судорог. Включение такого шунтового механизма представляет возможность тонкой регуляции путей метаболизма в ткани мозга вследствие того, что переаминирование ГАМК с α-кетоглутаровой кислотой обходится без синтеза макроэргической связи АТФ, которая неизбежно возникает при прямом окислительном декарбоксилировании α-кетоглутаровой кислоты. Тем самым интенсивность окисления в нервных клетках головного мозга до некоторой степени теряет свою зависимость от определенного уровня концен-

трации неорганического фосфора. Изучение этих путей метаболизма ГАМК указывает на последовательность энергетических процессов и на связь их с явлениями, отображающими деятельность мозга. По-видимому, не случайно в коре больных эпилепсией выявлены нарушения в обмене ГАМК-глутаминовой кислоты, которые могут изменять нормальный ход окислительного обмена.

В ходе метаболических превращений из ГАМК образуются новые соединения, обладающие сходной структурой, но с возбуждающим эффектом на синаптическую передачу. Таким образом, ГАМК является предшественником как тормозящих, так и возбуждающих веществ (рис. 22). Наряду с детальным изучением роли ГАМК в окислительных процессах и выявлением продуктов ее обмена с различным эффектом воздействия, самого серьезного внимания заслуживают работы по выяснению ее участия в процессах, связанных с проницаемостью нервных клеток для ионов и переносом катионов, так как при нарушении этих процессов даже сравнительно малые изменения в концентрации ряда синаптически активных соединений в мозге, как например ГАМК, ацетилхолин, серонин, могут явиться причиной нейрологических и психических расстройств.

ГАМК — МЕДИАТОР ТОРМОЖЕНИЯ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

В настоящее время ГАМК рассматривают как физиологический парадокс, так как высокая ее концентрация в мозге млекопитающих (15—25 мг%) не соответствует классическому определению веществ-медиаторов. Для идентификации химического вещества как медиатора, участвующего в синаптической передаче, необходимо комплексное рассмотрение всех данных в соответствии с установленными критериями для этих веществ.

Локализация ГАМК в нервных структурах. Топографическое распределение ГАМК и синтезирующего ее фермента — ГДК — свидетельствует об их локализации в нервных структурах, ответственных за тормозные процессы. Анализ эффектов действия ГАМК на нервные структуры беспозвоночных животных дает возможность связать реактивность этих образований с ГАМК и наличием тормозной иннервации. Скелетные мышцы и рецепторы растяжения ракообразных и мышечные волокна насекомых, имеющие тормозную иннервацию, теряли способность реагировать на ГАМК при экспериментальном выключении тормозной иннервации. Универсальным ингибитором функциональной активности коры больших полушарий является хвостатое ядро, имеющее связи с таламическими ядрами, которые в сочетании с хвостатым ядром образуют каудато-таламокортикальный комплекс, тормозящий деятельность коры. Каудальная ретикулярная формация также способствует поддержанию возбудимости нейронов коры в состоянии определенного равновесия. В соответствии с этим высокое содержание ГАМК и наивысшая активность ГДК обнаружены в черной субстанции, бледном шаре, гипоталамусе, зубчатом и хвостатом ядрах, в четверохолмии, гиппокампе и ретикулярной формации (Florey, 1960; Fahn a. Côté, 1968). Фермент ГДК синтезируется в цитоплазме нервной клетки, а затем переносится в аксон и нервные окончания. Наличие ГДК лишь в тормозном аксоне, возможно, обусловлено тем, что ген, контролирующий продукцию матрицы для этого фермента, является регрессивным в возбудимом нейроне.

Дифференциальное ультрацентрифугирование нервной ткани позволило подойти к изучению содержания ГАМК и активности ферментов ее обмена непосредственно в синаптических структурах. Основная масса ГАМК (60—80%) выявлена в надосадочной жидкости, другая часть находится в связанном состоянии в синаптозомах нервных окончаний. Количество ГАМК в нервных окончаниях достаточно для тормозящего

эффекта: нейрон диаметром 30 мк содержит около $2 \cdot 10^{-14}$ моль ГАМК, что обеспечивает подавление его активности в случае освобождения ГАМК в окружающее межнейронное пространство. Степень связанности ГДК, которая является цитоплазматическим компонентом, с зонами синаптических везикул или мелких синапсов на соме нейрона зависит от концентрации ионов кальция в мозге.

Инактивация тормозного действия ГАМК. ГАМК в ткани мозга находится в виде разных форм: более плотно «связанная» ГАМК преимущественно локализована в нервных окончаниях, менее «связанная» ГАМК адсорбирована на рецепторных участках мембраны, а «свободная» ГАМК является транспортом между этими двумя формами. Существование подобной компартментализации — наличия двух пространственно разделенных фракций связанной ГАМК — имеет значение для осуществления быстрой функциональной перестройки обмена веществ. Синаптическое действие физиологически активной формы ГАМК, находящейся в синаптозомах, которая в присутствии ионов натрия связывается с рецепторными участками мембраны и в то же время свободно обменивается с ГАМК в растворе, ликвидируется посредством процесса ее связывания в мембранах и быстрым перемещением во внутренние участки нервной клетки. Часть ГАМК подвергается превращениям в митохондриях постсинаптического района, имеющего высокую активность ГАМК-Т, а другая ее часть транспортируется обратно в пресинаптические окончания, содержащие митохондрии с низкой активностью ГАМК-Т, где ГАМК сохраняется для последующего освобождения (Kuriyama et al., 1968). Процессы связывания ГАМК в ткани мозга (в цитоплазме нейронов, на мембранах или в нервных окончаниях), в рецепторе растяжения и в нервно-мышечных препаратах ракообразных и ее инактивация ГАМК-Т, которая в виде ряда изоферментов находится не только в митохондриальной фракции, но и вне ее, являются разнообразными регуляторными средствами, ответственными за уровень ГАМК в нервных клетках и имеющими существенное значение для инактивации ее действия посредством удаления из синаптической щели.

Идентичность действия ГАМК тормозному синаптическому влиянию. Важным критерием роли вещества-передатчика является установление соответствия эффекта приложения вещества к постсинаптической мембране аналогичному действию стимуляции тормозных нейронов. Метод ионофоретического введения позволил определить в разных отделах нервной системы различных животных их чувствительность к ГАМК путем ее подведения к отдельному нейрону. ГАМК показала значительный гиперполяризующий эффект на мембрану нейронов коры и гиппокампа кошек. Введенная в межклеточную жидкость, окружающую нейрон, ГАМК быстро вызывала сдвиги мембранного потенциала, имитируя его изменение в том же направлении, в каком он обычно меняется при развитии ТПСП в течение синаптического торможения (Krnjević, 1964, 1965, 1966; Krnjević a. Schwartz, 1966a, 1967a, 1968; Salmoiraghi a. Stefanis, 1967). При этом не было десинситизации постсинаптической мембраны к ГАМК, эффект которой был обратим и проявлялся лишь при аппликации к поверхности нейрона. Сходный эффект ГАМК наблюдался также на нейронах ядер Дейтерса мозга кошек (Obata et al., 1967), где в нервных окончаниях клеток Пуркинье, аксосоматические синапсы которых являются тормозными, активность ГДК и уровень ГАМК были наивысшими (Kuriyama et al., 1966a). При воздействии на маутнеровские клетки ГАМК оказывала тормозящий эффект только тогда, когда она действовала на области клетки, имеющие тормозные синапсы (Diamond, 1963, 1968). Применение ГАМК к отводящей мышце пальца первой двигательной ножки рака вызывало блокаду передачи возбуждения через синапс (Dudel, 1965a).

Тормозное действие ГАМК на изолированных клетках рецептора растяжения ракообразных было сходным в ряде аспектов с эффектами естественного тормозного медиатора (Kuffler a. Edwards, 1958; Edwards a. Kuffler, 1959; Eisenberg a. Hamilton, 1963). При этом как ГАМК, так и естественный тормозный медиатор увеличивали проводимость в клетке путем уменьшения деполяризации процесса растяжения. Медленная деполяризация, вызываемая ГАМК, близка по своему временному течению к ТПСП. При изменении мембранного потенциала деполяризация, созданная ГАМК, изменялась по своему знаку при мембранном потенциале приблизительно —60 мв. Аппликация ГАМК к мышечным волокнам кузнечика и саранчи также вызывала увеличение проводимости мембран и их гиперполяризацию (Usherwood a. Grundfest, 1964, 1965). Эффект ГАМК уменьшался или почти не проявлялся, если нервно-мышечный препарат помещали в раствор без ионов хлора. В этом случае раздражение тормозного аксона также почти не оказывало действия на потенциалы нервно-мышечного соединения. Следовательно, тормозное действие ГАМК имеет тот же ионный механизм, что и ТПСП: преимущественное увеличение проницаемости постсинаптической мембраны для ионов хлора (Ochs, 1965; Takeuchi a. Takeuchi, 1966, 1967a, 1969; Grundfest, 1966a, 1967).

Приход импульса и выделение адекватного количества ГАМК. Другим критерием является необходимость обнаружения вещества-медиатора во внеклеточной жидкости, собранной после стимуляции в области активированных синапсов. В нервно-мышечных препаратах ракообразных было установлено освобождение ГАМК при раздражении тормозных аксонов, количества которой зависели от частоты и длительности стимуляции. В среднем на стимул приходилось $1—4 \cdot 10^{-14}$ моля ГАМК, что соответствовало ее количеству для стимуляции тормозного соединительного потенциала — $4 \cdot 10^{-14}$ моля. ГАМК не освобождалась при стимуляции возбуждающих нервов или в случае блокирования нервно-мышечной передачи посредством погружения препарата в среду с пониженным содержанием ионов кальция (Otsuka et al., 1966). В ц. н. с. позвоночных пока не удалось показать освобождение ГАМК в ответ на точно известную количественную стимуляцию. Было выявлено только освобождение свободной ГАМК из коры кошек в количествах, достаточных для проявления торможения. Скорость освобождения ГАМК была в 3 раза выше у животных, у которых в ЭКоГ присутствовали характерные для сна «веретена», по сравнению с животными с «возбужденной» ЭКоГ (Jasper et al., 1965).

Фармакологические вещества — антагонисты тормозного действия ГАМК. Критерием для вещества-медиатора является также необходимость существования фармакологических веществ-антагонистов, мешающих проявлению эффекта медиатора либо посредством воздействия на ферментные системы его синтеза и утилизации, либо в результате конкуренции за рецепторные участки синаптической мембраны. Куртис (Curtis, 1961; Curtis a. Watkins, 1965) полагает, что ГАМК является общим депрессантом нервных клеток, поскольку ее эффект не предотвращался введением стрихнина, который быстро и избирательно подавлял тормозные синапсы в мотонейронах. Однако это еще не является убедительным доводом для отрицания роли ГАМК как медиатора торможения вследствие существенных различий в фармакологических свойствах разных синаптических мембран. ГАМК вызывала гиперполяризацию мембраны в нейронах Дейтерса, где стрихнин также не имел ингибиторного действия. Токсин — Cl. tetani (столбнячный токсин), подавляющий торможение спинальных мотонейронов, также не показал значительного действия на нейроны Дейтерса. В нервно-мышечном синапсе ракообразных изменение проводимости мембраны происходило при взаимодействии

двух молекул ГАМК с одной молекулой хеморецептора постсинаптической мембраны. Тормозной эффект ГАМК и увеличение в проводимости мембраны подавлялись пикротоксином, который избирательно инактивировал тормозящие синапсы. По-видимому, пикротоксин конкурирует с ГАМК за активный центр тормозного рецептора или же мешает осуществлению взаимосвязанного сочетания ГАМК и рецептора, поскольку прикрепление одной молекулы пикротоксина к специфическому участку рецептора подавляло увеличение проводимости мембраны (Kerkut a. Price, 1963; Takeuchi a. Takeuchi, 1969). Относительно пролонгирования эффекта ГАМК применением АОУК или гидроксиламина, являющихся сильными ингибиторами ГАМК-Т, определенных данных пока не имеется. Полагают, что АОУК является не только ингибитором ГАМК-Т, конкурирующим с ГАМК за активные центры фермента, но и ее изомером, способным конкурировать за участки рецепторов ГАМК на стороне синаптозомы, прилегающей к пресинаптической мембране (Balbian Verster de et al., 1966). В силу этого важной задачей будущих исследований должно стать установление специфических ингибиторов, оказывающих раздельный эффект либо на ферментативную активность ГДК, либо только на активность ГАМК-Т.

Понимание функциональных особенностей синаптических структур и установление роли ГАМК в процессах торможения невозможно без знания молекулярного строения мембран нервной клетки и механизма их проницаемости. Электронномикроскопическое изучение морфологии синапсов позволило выявить их внутреннюю структуру, строение пре- и постсинаптических частей нейрона и наличие синаптической щели (Саркисов и Боголепов, 1968; Смирнов 1967). Липопротеидный комплекс является основной строительной и функциональной единицей биологической мембраны (Мак-Ильвейн, 1962; Крепс, 1967). Роль липидов в основном состоит в придании белкам мембраны конформации, обеспечивающей их активность и возможность взаимодействия за счет ионных, поляризационных и электростатических сил. Большая часть липидов мембраны представлена фосфолипидами, полярные группы которых обеспечивают ее стабилизацию посредством связывания с белками. В этих взаимодействиях принимают участие различные группы: фосфатные группы трифосфоинозита связываются с белками электростатически, карбоксильная и аминная группы фосфатидилсерина образуют ионные связи, обладающие способностью диссоциировать, четвертичный атом азота фосфатидилхолина и аминная группа фосфатидилэтаноламина также участвуют во взаимодействии белков и липидов. Существенную роль в придании мембране определенной прочности и целостности имеют также ионы кальция, которые занимают ее поры диаметром 4 Å вследствие своей способности образовывать комплекс с ганглиозидами, составляющими структурную единицу этих пор. Можно допустить, что ганглиозиды являются специфическими компонентами мембраны, которые непосредственно включены в процесс синаптического торможения. Топографическое распределение ганглиозидов в нервной системе соответствует распределению ГАМК. Наибольшее их содержание показано в коре, хвостатом ядре и таламусе. Ганглиозиды и ГАМК отсутствуют или находятся в очень малых количествах в периферических нервах, в симпатической нервной системе и в белом веществе (Lowden a. Wolfe, 1964).

Функционирование клеточной мембраны, происходящей из внутриклеточных структурных элементов, тесно связано с общим обменом веществ в нервной клетке. Глиальные клетки осуществляют метаболический контроль возбудимости нейронов, поскольку гиперполяризация мембраны нейронов индуцируется метаболическим процессом глии, клетки которой могут адсорбировать ГАМК из кровотока мозговых сосудов. Точных дан-

ных о распределении компонентов системы ГАМК между нейронами и глиальными клетками пока не имеется. При дегенерации нейронов и разрастании глии в медиальном коленчатом теле кошки содержание ГАМК в нем изменялось незначительно, что явилось основанием для положения о равномерном распределении ГАМК между нейронами и глией. В работе Рущака (Ruščak et al., 1967) выявлено снижение ГАМК в коре мозга при отмирании нейронов и замещении их реактивной астроглией. Наличие у глиальных клеток потенциалов покоя, соответствующих таковым нейронов, является косвенным указанием на то, что содержание в глиальных клетках ГАМК, связанной с распределением ионов через мембраны клеток, должно в какой-то мере отражать ее уровень в нейронах. Морфологическое различие между глиальными клетками также свидетельствует об их нейрохимической специфичности: цитоплазматические клетки астроглии, бедные митохондриями, могут иметь бóльшую активность ГДК и соответственно большее содержание ГАМК, а олигодендроглиальные клетки, непосредственно окружающие нейроны нервных окончаний, сравнительно богаты митохондриями, фракции которых присуща активность ГАМК-Т.

Участие ГАМК в пост- и пресинаптическом торможении. Сходство в строении и порядке распределения зарядов ГАМК и полярных групп лецитина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина, являющихся компонентами мембраны, обусловливает возможность их взаимодействия.

ГАМК

$$\overset{O}{\underset{O^-}{\overset{\|}{\underset{|}{C}}}}-CH_2-CH_2-CH_2-NH_3^+$$

Фосфатидилэтаноламин

$$-O-\overset{O^-}{\underset{O^-}{\overset{|}{\underset{|}{P}}}}-O-CH_2-CH_2-NH_3^+$$

Фосфатидилсерин

$$-O-\overset{O^-}{\underset{O^-}{\overset{|}{\underset{|}{P}}}}-O-CH_2-\ (NH_3^+,\ COO^-)$$

Лецитин

$$-O-\overset{O^-}{\underset{O^-}{\overset{|}{\underset{|}{P}}}}-O-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_3$$

В результате этого происходит диссоциация фосфолипидно-белкового комплекса мембраны с изменением ее ионной проницаемости, что является основой для объяснения роли ГАМК в процессе синаптического торможения (Watkins, 1965; Сытинский, 1968).

Участие в синаптическом торможении ГАМК как медиатора торможения можно представить следующей схемой (рис. 23). При раздражении тормозных нервов происходит освобождение свободной ГАМК в нервных окончаниях в квантовых единицах, соответствующих количеству синаптозом в секунду. Расчет Уиттейкера (1967) свидетельствует о том, что выход синаптозом из коры больших полушарий морской свинки составляет примерно $3.8 \cdot 10^{11}$ нейронов на 1 г ткани. Исходя из числа нервных окончаний в коре головного мозга морской свинки ($5.5 \cdot 10^7$ нейронов на 1 г ткани) и среднего числа нервных окончаний на теле одной нервной клетки (порядка 8000), Уиттейкер получил для нервных окончаний цифру $4.4 \cdot 10^{11}$. Отчетливый тормозный эффект был отмечен при ионофоретическом введении фракции синаптозом в количестве, равном 10^4 синаптозом в течение 13 сек., что было эквивалентно скорости высвобождения ГАМК, соответствующей 700—800 синаптозом в 1 сек. Количество ГАМК в этом случае было не более $3.6 \cdot 10^{-15}$ моля и составляло самый нижний предел ее концентрации, еще эффективной при ионофоретическом введении (Whittaker, 1965, 1968).

Освободившаяся ГАМК диффундирует через синаптическую щель и взаимодействует с комплексами постсинаптической мембраны, вызывая

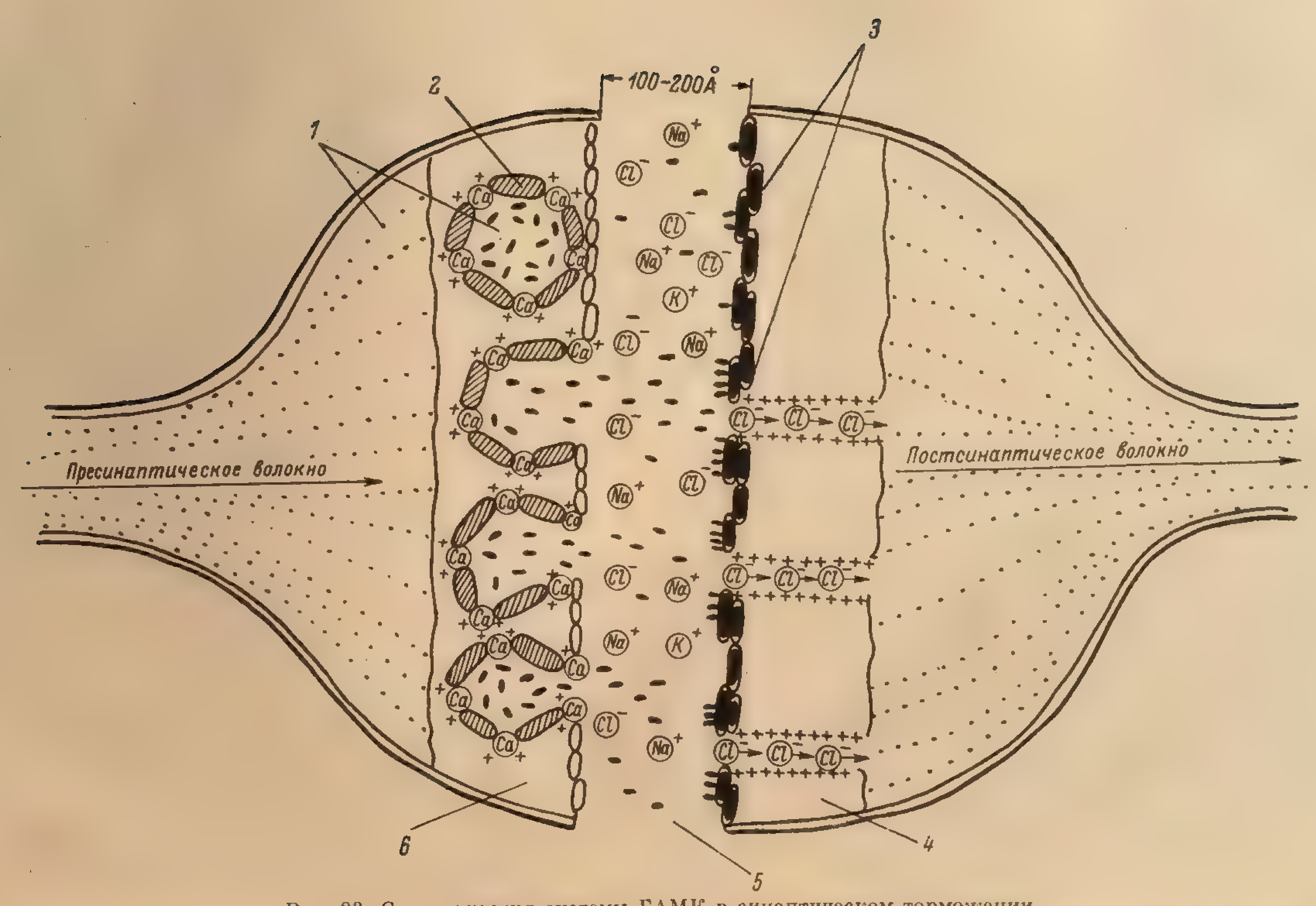


Рис. 23. Схема участия системы ГАМК в синаптическом торможении.

1 — синаптические везикулы с молекулами ГАМК; 2 — ГДК; 3 — рецепторные участки для ГАМК; 4 — постсинаптическая мембрана; 5 — синаптическая щель; 6 — пресинаптическая мембрана.

конформационные изменения ее белков с открытием специфических пор мембраны и увеличением ее проницаемости для ионов хлора. В нервно-мышечном синапсе речного рака изменение проводимости мембраны происходило при взаимодействии двух молекул ГАМК с одной молекулой хеморецептора постсинаптической мембраны. Для проявления эффекта ГАМК необходимо наличие ее свободных групп: одной анионной и одной катионной. Оптимальным для тормозного действия является расстояние между этими группами в 2—3 атома углерода, замещения на которых внутри цепи или на атоме азота уменьшает или даже полностью ликвидирует ее тормозной эффект. Расстояние в 4 Å между кислой и основной группами в молекуле ГАМК соответствует, вероятно, расстоянию между точками хеморецептора. Сравнительная неэффективность разветвленных или замещенных производных ГАМК объясняется тем, что боковые цепи мешают ориентации ГАМК относительно сдвоенных точек рецептора. Амино- и карбоксильные группы обязательно должны быть свободными, поскольку аналоги ГАМК с эфирной или амидной связью почти не обладают активностью. Для проявления эффекта ГАМК важно также соотношение анионного и катионного зарядов, из которых последний обусловливает тормозное действие. По всей вероятности, имеет значение стереоконфигурация молекулы, хотя детального изучения роли стереоспецифичности не было проведено среди соединений, имеющих различные оптические формы. Наибольшей активностью обладает ГАМК и ее сульфоаналог-3-амино-1-пропансульфоновая кислота ($H_2N—CH_2—CH_2—CH_2—SO_3H$).

Временное увеличение проводимости мембраны для ионов хлора является основным механизмом постсинаптического торможения, решающую роль в развитии которого играет ТПСП, генерирующийся в виде волны гиперполяризации. При этом мембранный потенциал приближается к уровню калиевого равновесия, который в норме близок к потенциалу покоя, или даже смещается в отрицательную сторону по направлению к подпороговой области. Чем больше ионов хлора перейдет внутрь, вызывая гиперполяризацию мембраны, тем сильнее будет проявляться постсинаптическое торможение с удалением потенциала от порога возбуждения. Эта стабилизация, или приближение мембранного потенциала к уровню покоя, обусловливает торможение возникновения разрядов. ТПСП, возникающий в мотонейроне, представляет собой почти зеркальное отражение моносинаптического ВПСП для того же мотонейрона, но имеет несколько более быстрый спад (Eccles, 1965a, 1965b). Длительность ТПСП зависит от свойств мембраны, скорости разрушения медиатора и условий его диффузии из синаптической щели. Инактивация действия ГАМК достигается ее разрушением ГАМК-Т в митохондриях постсинаптической мембраны и за счет перевода в связанную форму путем адсорбции с участием ионов натрия. Непродолжительные эффекты действия ГАМК свидетельствуют о том, что она не накапливается в свободном виде в межклеточной жидкости нейронов вследствие наличия эффективных механизмов по ее удалению и инактивации.

Угнетение ТПСП может происходить при отсутствии изменений в величине мембранного потенциала за счет стойкой деполяризации первичного афферентного волокна, когда афферентные влияния блокируются еще на подступах к эффекторным структурам. В основе этого пресинаптического торможения лежит угнетение высвобождения медиатора возбуждения из пресинаптических окончаний. По всей вероятности, тормозной аксон имеет концевые ветви также в разветвлениях возбудительного нерва, с которыми они вступают в контакт, где и выделяется ГАМК. Тем самым ГАМК действует не только на постсинаптическую мембрану, увеличивая ее проводимость, но и на возбудимое пресинаптическое нервное окончание, умень-

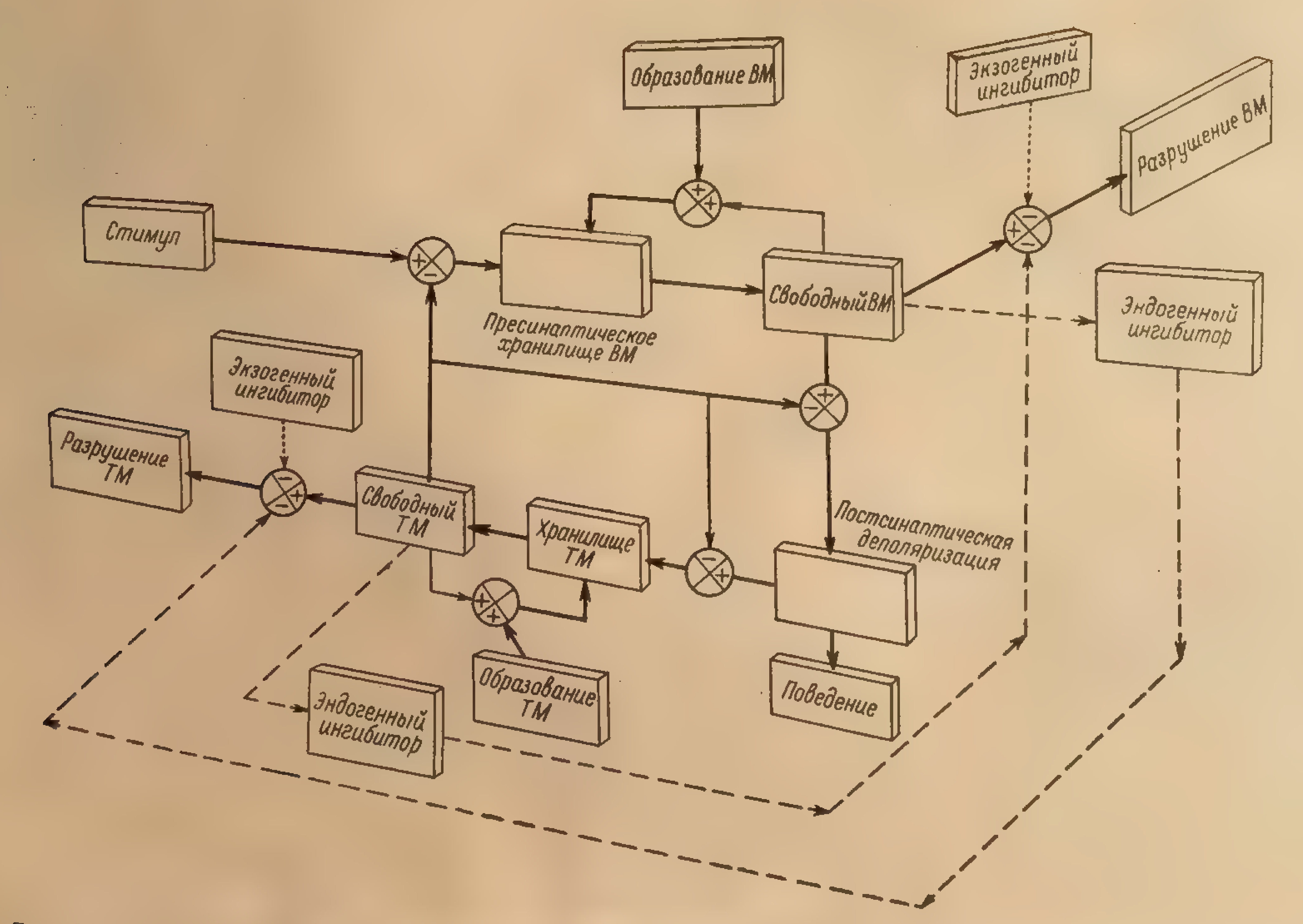


Рис. 24. Регуляция в пределах систем возбуждающего (ВМ) и тормозящего (ТМ) медиаторов (Roberts, 1967).

шая секрецию возбудительного передатчика. Количество квантов ацетилхолина, выделяющихся на один импульс и вычисленное из внеклеточных синаптических потенциалов, уменьшается при воздействии ГАМК, хотя размер кванта оставался неизменным (Martin a. Veale, 1967). Сходство в химическом строении ГАМК и ацетилхолина, энольная форма которого по своей конформации близка к ГАМК, позволяет также предполагать возможность их конкуренции за рецепторные участки постсинаптической мембраны, воспринимающие эффект медиатора возбуждения. По-

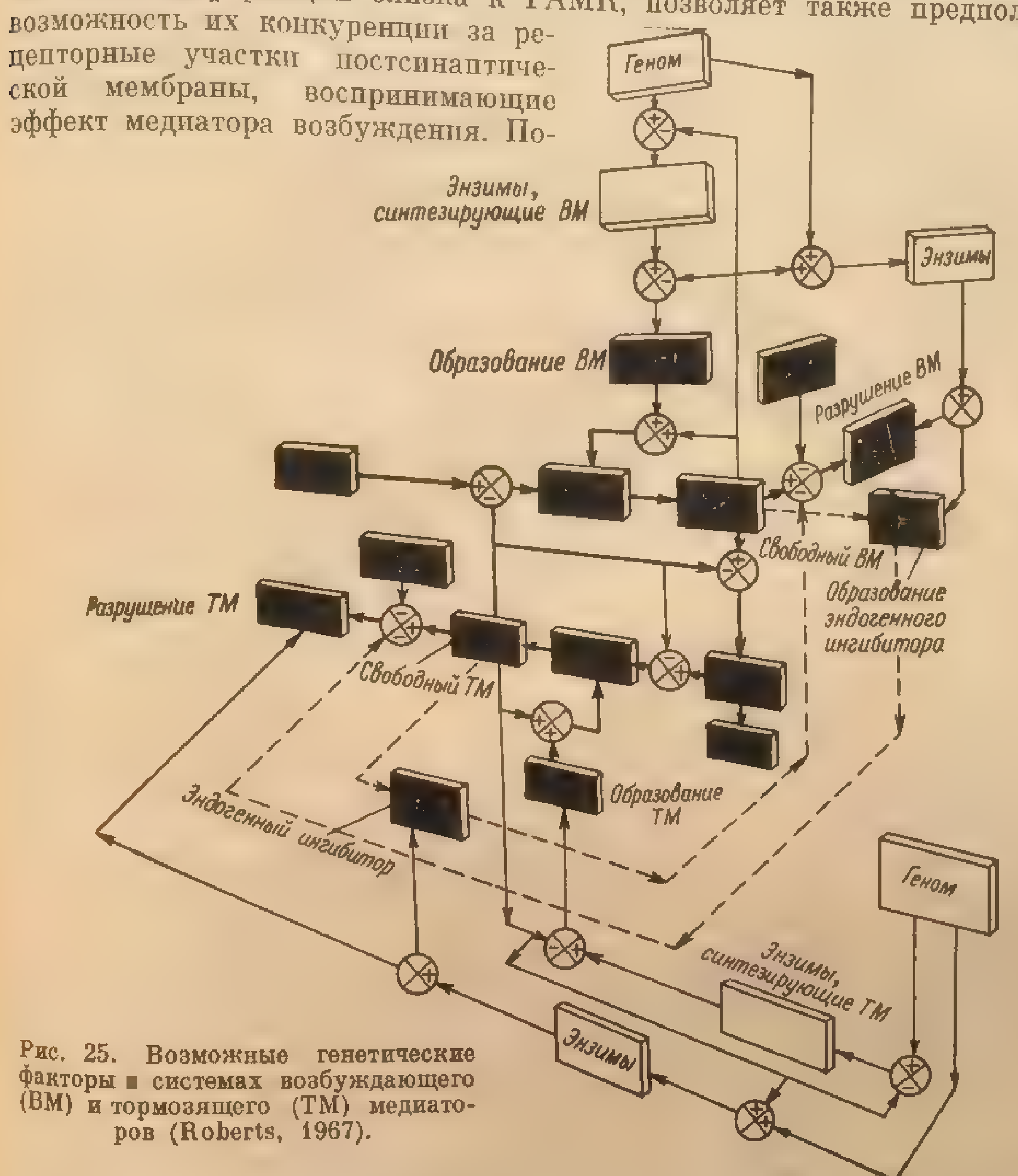


Рис. 25. Возможные генетические факторы в системах возбуждающего (ВМ) и тормозящего (ТМ) медиаторов (Roberts, 1967).

видимому, за счет такого взаимодействия с постсинаптическими рецепторными образованиями достигается эффект ГАМК, связанный с уменьшением числа квантов медиатора возбуждения, освобождаемых с нервным импульсом.

ГАМК

$$O{=}C{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_3^+ \quad (C{-}O^-)$$

Ацетилхолин

$$CH_2{=}C{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3 \quad (C{-}O^-)$$

Взаимодействие ГАМК и ацетилхолина в синаптическом торможении. Существенное значение в регулировании физиологической активности в мозге имеет баланс между системами ГАМК (ГДК—ГАМК—ГАМК-Т) и ацетилхолина (холинацетилаза—ацетилхолин—холинэстераза), нару-

шение которого может вызывать судорожные явления. Изучение влияния антихолинэстеразных веществ на содержание ГАМК выявило наличие взаимосвязи между системой ацетилхолина и ферментной системой, участвующей в синтезе ГАМК в ткани мозга (Datta, 1968). Образование ГАМК из глюкозы-C^{14} в гомогенатах ткани мозга крыс in vitro коррелировало с активностью холинэстеразы в одной и той же области коры мозга (Rick et al., 1968). В работе Галояна и Манасяна (1963) было обнаружено изменение ацетилхолинэстеразной активности в микроструктурах гипоталамуса под влиянием ГАМК. Неодинаковая реакция различных ядер гипоталамуса на введение ГАМК, по мнению авторов, обусловлена особенностями их функции и биохимической структуры.

Изучение процесса связывания ГАМК и ацетилхолина с фракцией синаптических везикул из мозга мышей выявило, что связывание этих веществ происходит в разных местах и посредством разных механизмов (Kuriyama et al., 1968; Roberts a. Kuriyama, 1968). Исследование Демина и Ниловой (1967), посвященное изучению внутриклеточных взаимоотношений между низкомолекулярными биоактивными веществами, показало, что аммиак и ацетилхолин оказывают тормозящее влияние на активность ферментов обмена ГАМК — ГДК и ГАМК-Т. При этом ацетилхолин, тормозя распад ГАМК, содействовал поддержанию ГАМК в ткани мозга на более высоком уровне, в то же время не влияя на активность ГДК и тем самым на ее образование, тогда как аммиак подавлял активность обоих ферментов системы ГАМК.

Робертс (Roberts, 1966a, 1966b; Робертс, 1967) допускает существование перекрестной регуляции между системами метаболизма ацетилхолина и ГАМК и необходимость равновесия между ними для нормальной деятельности синапса. Он предложил схему рабочего цикла синапса как кибернетической физиологической единицы с взаимно обусловленным действием возбуждающего (ацетилхолин) и тормозящего (ГАМК) медиаторов. На рис. 24 показана упрощенная модель одиночного синапса с двумя активными медиаторами: возбуждающим и тормозящим, где рассматриваются лишь собственно мембранные эффекты, хранение, освобождение и метаболизм медиаторов. Робертс отмечает, что в синапсе, по-видимому, существует постоянный основной уровень свободной ГАМК, а не ацетилхолина, поскольку сродство субстрата к энзиму и молекулярная активность ГАМК-Т значительно ниже, чем у холинэстеразы. Он полагает, что дополнительная защита от повышения содержания активной ГАМК может определяться ее способностью тормозить деполяризацию мембраны, вследствие чего повышение количества свободной формы ГАМК в синапсе будет уменьшать ее собственное выделение из синаптических мест хранения. Однако следует указать, что процессы в тормозных окончаниях не подвергаются действию ГАМК и, по-видимому, она не ингибирует своего собственного освобождения в тормозных окончаниях. Возможно, что в процессе инактивации ГАМК принимает участие нейроглия, клетки которой могут удалить ее избыток. На рис. 25 Робертс приводит возможные генетические регуляторные факторы в условиях избыточного накопления медиаторов в течение длительного периода. В этом случае он полагает, что избыток медиатора может влиять прямо или косвенно, как репрессор для образования информационной РНК, участвующей в образовании синтезирующих его ферментов, или как депрессор для образования информационной РНК для ферментов, инактивирующих медиаторы в процессе обмена веществ в нервной клетке.

Представленная упрощенная синаптическая модель отчетливо свидетельствует о том, что для регуляции активности синапсов баланс между системами ГАМК и ацетилхолина важен в большей степени, чем абсолютные количества возбуждающего или тормозящего медиатора.

ЛИТЕРАТУРА

Авенирова Е. Л., Е. В. Богданова, И. А. Сытинский и Г. М. Толкачева. 1966а. Ж. эвол. биохим. физиол., 2 : 493.

Авенирова Е. Л., М. Н. Маслова, В. И. Розенгарт и И. А. Сытинский. 1966б. Вопр. мед. химии, 12 : 633.

Авенирова Е. Л., Б. М. Савин и И. А. Сытинский. 1964. Вопр. мед. химии, 10 : 595.

Акопян В. П. и Э. С. Габриелян. 1967. ДАН Арм. ССР, 44 : 139.

Арендарук А. П., Л. А. Серебряков и А. В. Сколдинов. 1963. Мед. пром. СССР, 5 : 6.

Ата-Мурадова Ф. А. 1961. Сб. тр. н.-иссл. ин-та акуш. гинекол., М. : 44.

Ата-Мурадова Ф. А. 1963. Физиол. ж. СССР, 19 : 781.

Ата-Мурадова Ф. А. 1964. Матер. к симп. «Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 18.

Ата-Мурадова Ф. А. 1966. Матер. симп. «Функцион. нейрохим. центр. нервн. системы», Баку : 21.

Ата-Мурадова Ф. А. 1967. В сб.: Интегративная деятельность мозга, М. : 15.

Ата-Мурадова Ф. А. 1968. Принципы онтогенетического развития восходящих систем коры мозга. Автореф. докт. дисс. М.

Бабская Н. Е. 1962. ДАН СССР, 144 : 1410.

Баклаваджян О. Г., Ф. А. Адамян. 1963. Электрофизиология нервной системы. Матер. IV Всесоюзн. электрофизиол. конфер., Ростов-на-Дону : 34.

Баклаваджян О. Г. и Ф. А. Адамян. 1964. Физиол. ж. СССР, 50 : 145.

Банщиков В. М. и Ф. Б. Березин. 1966а. Ж. невропатол. психиатр., 66 : 763.

Банщиков В. М. и Ф. Б. Березин. 1966б. Ж. невропатол. психиатр., 66 : 1561.

Банщиков В. М. и Ф. Б. Березин. 1968. В сб.: Оксибутират натрия (ред. В. В. Закусов), изд. «Медицина», М. : 114.

Бармина О. Н. 1966. В сб.: Вопр. биохим. головн. мозга, Волго-Вятское изд., Горький : 38.

Батуев А. С. и И. А. Сытинский. 1962. ДАН СССР, 147 : 1242.

Батуев А. С. и М. М. Богословский. 1963. Физиол. ж., СССР, 49 : 1017.

Батуев А. С., Л. А. Васильева и И. А. Сытинский. 1963. В сб.: Нервная система, Изд. ЛГУ, 4 : 111.

Батуев А. С. и Л. А. Васильева. 1964. ДАН СССР, 158 : 1238.

Батуев А. С. и И. А. Сытинский. 1964. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Изд. ЛГУ : 80.

Батуев А. С., М. П. Егорова и Чжу Минь-синь. 1966. Физиол. ж. СССР, 52 : 337.

Батуев А. С. 1967. Ж. ВНД, 17 : 271.

Батуев А. С. 1968. Физиол. ж. СССР, 54 : 659.

Березов Т. Т. 1966. Вопр. мед. химии, 12 : 131.

Билалов Ф. И. 1968. Некоторые низкомолекулярные азотистые соединения опухолей мозга. Автореф. канд. дисс. Ростов-на-Дону.

Бобровская М. Н., И. П. Лапин и Ю. Я. Тупицын. 1964. Матер. к симп. «Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 32.

Богданова Е. В. и Г. М. Толкачева. 1968. Ж. эвол. биохим. физиол., 4 : 37.

Браунштейн А. Е., В. И. Иванов и М. Я. Карпейский. 1968. В сб.: Химия и биология пиридоксалевого катализа, изд. «Наука» : 178.

Бужинская А. В., С. М. Верещагин и И. А. Сытинский. 1963. Вестн. ЛГУ, сер. биол., № 3 : 140.

Букин Ю. В. 1959. Укр. биохим. ж., 31 : 906.

Букин Ю. В. 1960а. Укр. биохим. ж., 32 : 67.

Букин Ю. В. 1960б. Укр. биохим. ж., 32 : 233.

Букин Ю. В. 1963. Матер. V научн. сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР, М. : 76.

Бунятян Г. Х. 1960. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, 1 : 197.
Бунятян Г. Х. 1963. 3-я Всесоюзн. конф. биохим. нервн. сист., Изд. АН Арм. ССР : 133.
Бунятян Г. Х. 1964. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Изд. ЛГУ: 9.
Бунятян Г. Х. 1966. Пробл. нейрохимии, Изд. «Наука», Л. : 148.
Бунятян Г. Х. и Д. М. Геворкян. 1964. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 1 : 39.
Бунятян Г. Х. и М. А. Давтян. 1964. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР; 1 : 97.
Бунятян Г. Х., В. Б. Егян и Г. А. Туршян. 1964. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 1 : 27.
Бунятян Г. Х. и Б. А. Казарян. 1964. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 1 : 79.
Бунятян Г. Х. и Б. А. Казарян, К. Г. Карагезян и Э. А. Гулян. 1965. ДАН Арм. ССР, 60 : 289.
Бунятян А. А., А. В. Мещеряков, В. Н. Чистяков и А. М. Шилов. 1966. В сб.: Обезболивание и реанимация в условиях клиники и скорой помощи, Киев : 33.
Бунятян Г. Х. и Э. Н. Осипова. 1967. Биол. ж. Армении, 20 : 3.
Васильев В. Ю. 1969. Изучение каталитических свойств трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты. Автореф. канд. дисс. Л.
Васильев В. Ю. и В. П. Еремин. 1968. Биохимия, 33 : 1143.
Векслер Я. Н. 1963. Тр. 3-й Всесоюзн. конф. биохим. нервн. сист., Изд. АН Арм. ССР : 259.
Верещагин С. М. и И. А. Сытинский. 1960. ДАН СССР, 132 : 1213.
Верещагин С. М., И. А. Сытинский и В. П. Тыщенко. 1961а. Ж. общ. биол., 22 : 467.
Верещагин С. М., И. А. Сытинский и В. П. Тыщенко. 1961б. ДАН СССР, 138 : 722.
Верещагин С. М., И. А. Сытинский и В. П. Тыщенко. 1962. В сб.: Проблемы лабильности, парабиоза и торможения, М. : 55.
Верещагин С. М., И. А. Сытинский и В. П. Тыщенко. 1963а. В сб.: Нервная система, Изд. ЛГУ, 4 : 108.
Верещагин С. М., И. А. Сытинский и В. П. Тыщенко. 1963б. Физиол. ж. СССР, 49 : 879.
Владимиров Г. Е. и И. А. Сытинский. 1961. Усп. совр. биол., 51 : 3.
Воронцов Д. С. 1963. Физиол. ж. СССР, 49 : 677.
Галоян А. А., Р. Ф. Манасян и Р. М. Срапионян. 1961. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, 2 : 109.
Галоян А. А. и Р. Ф. Манасян. 1963. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, 3 : 53.
Геворкян Д. М. 1964. Матер. к симп. «Физиол. биохим. фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 3.
Гершенович З. С. и М. М. Габибов. 1968. ДАН СССР, 178 : 1430.
Гершенович З. С., А. З. Гершенович, Л. А. Однокрылая, Э. З. Эмирбеков и Я. И. Векслер. 1966. Вопр. мед. химии, 12 : 262.
Гершенович З. С. и А. А. Кричевская. 1960. Биохимия, 25 : 8.
Гершенович З. С., А. А. Кричевская и В. С. Шугалей. 1964а. ДАН СССР, 157 : 464.
Гершенович З. С., А. А. Кричевская, Т. Н. Погорелова, Т. Х. Шорганова, В. С. Шугалей и Э. З. Эмирбеков. 1964б. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Изд. ЛГУ : 48.
Гершенович З. С., А. А. Кричевская и В. И. Шумская. 1965. ДАН СССР, 162 : 1415.
Гершенович З. С. и В. А. Херувимова. 1967. В сб.: Вопр. физиол. биох. зоол. паразитол., сб. научн. сообщ. каф. зоол. и каф. биол. хим., 2 : 32.
Гершенович З. С. и Э. З. Эмирбеков. 1966. ДАН СССР, 167 : 937.
Гольденберг А. М. 1963. Укр. биохим. ж., 35 : 861.
Готлобер И. В. 1967. Ж. эвол. биохим. физиол., 3 : 222.
Готлобер И. В. и А. А. Кричевская. 1967. В сб.: Вопр. физиол. биох. зоол. паразитол., сб. научн. сообщ. каф. зоол. и каф. биол. хим., 2 : 39.
Громова Е. А., С. А. Скуратова и Г. А. Романова. 1966. Фармакол. токсикол., 29 : 387.
Губарев Е. М. и Ю. В. Галаев. 1960. Биохимия, 25 : 262.
Дементьева С. П. 1961. Вестн. ЛГУ, 21 : 135.
Демин Ю. М. 1961. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, 2 : 115.
Демин Ю. М., С. С. Мусаелян и В. С. Карапетян. 1964. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 1 : 45.

Демин Н. Н. и Н. С. Нилова. 1967. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 3 : 45.
Джавришвили Т. Д. 1960. III конф. по электрофизиол. нервной системы, Тез. докл., Киев, с. 148.
Джавришвили Т. Д. 1963а. Гагрские беседы. АН Груз. ССР, 4 : 351.
Джавришвили Т. Д. 1963б. Тр. Ин-та физиол. АН Груз. ССР, 13 : 77.
Довгалевич Н. И. и А. Т. Пикулев. 1968. Докл. АН БССР, 12 : 556.
До Конг Хунь и И. А. Сытинский. 1964. Физиол. ж. СССР, 50 : 26.
Долина О. А. и С. Г. Птушкина. 1966. В сб.: Обезболивание и реанимация в условиях клиники и скорой помощи, Киев : 75.
Дяблова П. Е. 1962. Бюлл. экспер. биол. мед., 53 : 66.
Дяблова П. Е. 1963. Бюлл. экспер. биол. мед., 6 : 75.
Егян В. Б. 1961. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, 2 : 29.
Егян В. Б. 1964. Матер. к симп. «Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 6.
Есаян Н. А., А. Р. Арменян и Л. Н. Аракелян. 1967. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 3 : 313.
Есаян Н. А. и Р. М. Налбандян. 1963. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, 3 : 85.
Есаян Н. А. и М. А. Ростомян. 1963. ДАН Арм. ССР, 36 : 307.
Загорулько Т. М. и М. Г. Белихова. 1963. Электрофизиология нервной системы. Матер. IV Всесоюзн. электрофизиол. конф., Ростов-на-Дону : 150.
Загорулько Т. М., М. Г. Белехова и Н. П. Веселкин. 1965. В сб.: Функциональная эволюция нервной системы, изд. «Наука», М.—Л. : 73.
Закусов В. В. 1966. Фармакол. токсикол., 29 : 627.
Закусов В. В. и Р. У. Островская. 1967. Бюлл. экспер. биол. мед., 64 : 85.
Зальцман Г. Л. 1968. В сб.: Гипербарические эпилепсия и наркоз, Л. : 120.
Зобачева М. М. 1959. Уч. зап. ЛГПИ им. Герцена, Хим. отд., 160 : 85.
Зольников С. М., Ю. Л. Степанов и Н. А. Грекова. 1966. В сб.: Обезболивание и реанимация в условиях клиники скорой помощи, Киев : 99.
Зыков А. А., 1965. Тр. Ленингр. педиатр. мед. ин-та, 32 : 42.
Ильюченок Р. Ю. и Н. М. Винницкий. 1963. Тез докл. конф. «Экспериментальное и клиническое обоснование применения нейротропных средств» : 83.
Ильюченок Р. Ю. и Н. М. Винницкий. 1964. В сб.: Эпилепсия. Вопр. этиол., патогенеза, клин. классиф., лечен., эксперт., М., 2 : 402.
Ильюченок Р. Ю. и Н. М. Винницкий. 1965. Фармакол. токсикол., 28 : 530.
Иорданишвили Л. С. 1967. Сообщ. АН Груз. ССР, 46 : 631.
Казарян Б. А. 1962. Изв. АН Арм. ССР, 15 : 11.
Казарян Б. А. 1963. Изв. АН Арм. ССР, 16 : 59.
Казарян Б. А. 1968. Тез. докл. V Всесоюзн. конф. по нейрохимии, Тбилиси : 148.
Казарян Б. А. и Э. А. Гулян. 1964. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 1 : 73.
Казарян Б. А. и Э. А. Гулян. 1966. Тез. докл. IV Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы, Тарту : 50.
Казарян Б. А. и Э. А. Гулян. 1967. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 3 : 83.
Казахашвили М. Р. и Н. В. Гвалия. 1967. Сообщ. АН Груз. ССР, 46 : 371.
Карагезян К. Г. 1968. Вопр. мед. химии, 14 : 37.
Карагезян К. Г. и А. И. Макарян. 1966. Биол. ж. Армении, 19 : 28.
Карагезян К. Г. и С. С. Саакян. 1967. Укр. биохим. ж., 39 : 424.
Кечек Г. А., Ю. М. Демин и Э. Н. Осипова. 1963. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, 3 : 69.
Клейн Е. Э. 1957. Сообщ. АН Груз. ССР, 18 : 703.
Кометиани П. А., Б. Э. Клейн, Г. С. Иорданишвили, Н. В. Гвалия и В. Н. Чикваидзе. 1965. Вопросы биохимии нервной и мышечной систем, Тбилиси : 41.
Комиссарова Р. А. 1966. Укр. биох. ж., 38 : 59.
Коштоянц Х. С. 1959. Ж. общ. биол., 20 : 344.
Коштоянц Х. С. и Н. Н. Кокина. 1959. ДАН СССР, 127 : 721.
Коштоянц Х. С. и Б. Ташмухамедов. 1960. Физиол. ж. СССР, 46 : 1502.
Коштоянц Х. С. и
Крепс Е. М. 1967. В сб.: Биохимия и функция нервной системы, изд. «Наука», Л. : 134.
Кривопуск М. Е. 1965а. Вопр. мед. химии, 11 : 59.
Кривопуск М. Е. 1965б. В сб.: Вопр. морфол. и клинич. мед., Калмыцкое книжн. изд., Ставрополь : 308.
Круглов Н. А. и Р. И. Квасной. 1965. В сб.: Фармакология и химия, М. : 166.
Круглов Н. А. и Р. И. Квасной. 1966. Бюлл. экспер. биол. мед., 61 : 56.
Круглов Н. А. и Р. И. Квасной. 1967. Фармакол. токсикол., 5 : 539.
Круглов Н. А. и Р. И. Квасной.

Крыжановский Г. Н., М. В. Дьяконова, Е. З. Данилова и А. А. Лепский. 1966. Матер. симп. «Функцион. нейрохим. центр. нервн. сист.», Баку : 121.
Кузин М. Н., В. Н. Сачков и А. Д. Плохой. 1967. Эксп. хирург. и анестезиол., 3, 49.
Кунцова М. Я. 1961. Бюлл. экспер. биол. мед., **52** : 8.
Лакоза Г. Н. 1966. В сб.: Обезболивание и реанимация в условиях клиники и скорой помощи, Киев : 116.
Лапин И. П. и Р. А. Хаунина. 1964. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деят. нервн. сист., Изд. ЛГУ : 101.
Леднева Р. К. и Е. Д. Вышепан. 1962. Бюлл. экспер. биол. мед., **54** : 67.
Лишшак К., Е. Эндречи и Е. Винге. 1961. В сб.: Проблемы эволюции функций и энзимохимии процессов возбуждения, Изд. АН СССР, М. : 177.
Лыонг Тан Чыонг, Нгуен Хыу Чань, Лыонг Тан Тхань, Нгуен Тхи Тхинь и И. А. Сытинский. 1965. Радиобиол., **5** : 269.
Мак-Ильвейн Г. 1962. Биохимия и центральная нервная система. М.
Малашко В. Н. 1968. Радиобиол., **8** : 622.
Мантейфель Ю. Б. 1960. Тез. докл. IV молодежн. конф. Ин-та морфол. животных АН СССР : 35.
Мантейфель Ю. Б. и Г. Д. Смирнов. 1964. Изд. АН СССР, Сер. биол., **1** : 98.
Мантейфель Ю. Б. и В. Ф. Фокин. 1967. Ж. эвол. биохим. физиол., **3** : 241.
Маслова М. Н. 1964. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Изд. ЛГУ : 49.
Маслова М. Н. 1965. ДАН СССР, **164** : 230.
Маслова М. Н. 1967. В сб.: Биохимия и функция нервной системы, изд. «Наука», Л. : 97.
Маслова М. Н. 1969. Тез. секц. сообщ. 2-го Всесоюзн. биох. съезда, Ташкент : 83.
Маслова М. Н. и В. И. Розенгарт. 1963. Тр. 3-й Всесоюзн. конф. биохим. нервн. сист., Изд. АН Арм. ССР, с. 153.
Маслова М. Н. и В. И. Розенгарт. 1964. Матер. к симп. «Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 36.
Маслова М. Н. и И. А. Сытинский. 1961. Фармакол. токсикол., **24** : 625.
Маслова М. Н. и И. А. Сытинский. 1963. Ж. невропатол. психиатр., **63** : 1732.
Маслова М. Н. и И. А. Сытинский. 1967. В сб.: Обмен аминокислот, Тбилиси : 130.
Маслова М. Н. и Р. А. Хаунина. 1963. Тез. докл. научн. конф. «Экспериментальное и клиническое обоснование применения нейротропных средств», Л. : 112.
Маслова М. Н. и Р. А. Хаунина. 1965. Бюлл. экспер. биол. мед., **60** : 65.
Маслова М. Н. и Р. А. Хаунина. 1967. В сб.: Эволюц. нейрофизиол. и нейрохимия, изд. «Наука», Л. : 186.
Минаев П. Ф., В. Н. Кентурова, О. Ф. Логвинова, А. П. Миронова и А. И. Чухрова. 1967. Укр. биохим. ж., **39** : 179.
Мирзоян С. А. и В. П. Акопян. 1964. Матер. к симп. «Физиол. биохим. фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 44.
Мирзоян С. А. и В. П. Акопян. 1965. В сб.: Фармакология и химия, М. : 210.
Мирзоян С. А. и В. П. Акопян. 1966. ДАН Арм. ССР, **42** : 53.
Мирзоян С. А., В. П. Акопян. 1967. Фармакол. токсикол., **30** : 572.
Мирзоян С. А., Р. Г. Бороян. 1967. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, **3** : 117.
Миронова А. П. 1965. Радиобиол., **5** : 536.
Митрофанов В. С., М. Ф. Русанова и Л. А. Серебряков. 1964. Фармакол. токсикол., **27** : 485.
Мищенко Л. Н., С. Р. Френкель. 1966. Укр. биохим. ж., **38** : 585.
Мовсесян С. Г. 1961. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, **2** : 87.
Мовсесян С. Г. и М. Г. Урганджян. 1964. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, **1** : 87.
Морева Е. В. 1963. Тез. докл. конф. «Экспериментальное и клиническое обоснование применения нейротропных средств», Л. : 123.
Морева Е. В. 1966. Бюлл. экспер. биол. мед., **62** : 49.
Мусаелян С. С. 1962а. В сб.: Нервная система, Изд. ЛГУ, **3** : 17.
Мусаелян С. С. 1962б. Тез. докл. конф., посв. памяти Г. В. Владимирова, «Вопросы гипоксии и биохимии нервной и мышечной систем», Л. : 33.
Мусаелян С. С. 1963. Тр. 3-й Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы, Изд. АН Арм. ССР : 175.
Мусаелян С. С. и И. А. Сытинский. 1961. ДАН СССР, **139** : 994.
Мчедлишвили Г. Н. и В. Н. Чикваидзе. 1966. Вопр. мед. химии, **12** : 377.
Мэй Чжэнь-тун и Чжао Шан-цзы. 1960. Кэсюе туйбао. Научн. вестник Акад. наук Китая (на кит. яз.), **2** : 55.

Мэй Чжэнь-тун и Чжао Шан-цзы. 1962. Чжунго кэсюе. Наука в Китае. (на китайск. яз.), **11** : 241.
Нгуен Тхи Тхин и И. А. Сытинский. 1964. Ж. общ. биол., **25** : 389.
Нгуен Тхи Тхин и И. А. Сытинский. 1966. Проблемы нейрохимии : 162.
Нилова Н. С. 1963. ДАН СССР, **150** : 1161.
Нилова Н. С. 1966. ДАН СССР, **166** : 483.
Окунев В. Н. и Л. Г. Прохоренко. 1966. Укр. биохим. ж., **38** : 469.
Осипова Э. Н. 1968. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, **4** : 69.
Осипова С. В., Н. В. Ускова и Р. А. Хаунина. 1968. Бюлл. экспер. биол. мед., **65** : 72.
Острецова И. Б. и И. А. Сытинский. 1962. Ук. биохим. ж., **34** : 456.
Острецова И. Б. и И. А. Сытинский. 1964. Укр. биохим. ж., **36** : 593.
Перекалин В. В. и М. М. Зобачева. 1959. ЖОХ, **29** : 2905.
Писарева Н. Л. 1962. Ж. ВНД, **12** : 734.
Писарева Н. Л. 1966. Ж. эвол. биохим. и физиол., **2** : 77.
Плохой А. Д., Г. О. Лурье и В. И. Скачков. 1967. Вестн. хирургии, **99** : 117.
Погорелова Т. Н. 1964 (1965). Научные сообщения Ростовского ун-та, сер. точн. и естеств. наук, Ростов-на-Дону : 219.
Погорелова Т. Н. 1966. ДАН СССР, **167** : 1421.
Покровский А. А., И. Е. Малахов, И. Я. Конь и М. М. Гаппаров. 1967. Укр. биох. ж., **39** : 604.
Полянцев В. А., М. В. Сербиенко. 1962. Тр. Ин-та норм. патол. физиол. АМН СССР, **6** : 8.
Промыслов М. Ш. и Т. В. Андреева. 1966. 4-я Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы, тез. докл. Тарту : 89.
Пульман В., А. Пульман. 1965. Квантовая биохимия. Изд. «Мир».
Робертс Е. 1967. В сб.: Биохимия и функция нервной системы, изд. «Наука», Л. : 60.
Ройтбак А. Н. 1962. Научн. конф., посвящ. 110-летию со дня рожд. Н. Е. Введенского, Тез. докл., Вологда : 107.
Ройтбак А. Н. 1963. Электрофизиология нервной системы. Мат. IV Всесоюзн. электрофизиол. конф., Ростов-на-Дону.
Ройтбак А. Н. 1964. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Изд. ЛГУ : 66.
Ройтбак А. И. 1965. В сб.: Современные проблемы физиологии и патологии нервной системы, изд. «Медицина», М. : 68.
Савин Б. М. и З. К. Сулимо-Самуйло. 1958. В кн.: Влияние необычных факторов внешней среды на высшую нервную деятельность, Л. : 45.
Саркисов С. А. и И. И. Боголепов. 1967. Электронная микроскопия мозга. Изд. «Медицина», М.
Сафонова А. Д., С. С. Добротин, В. В. Каров и З. А. Горохова. 1967. В сб.: Хирургия грудной и брюшной полости, Горький : 81.
Сащенко Л. П., Е. С. Северин и Р. М. Хомутов. 1967. Биохимия, **33** : 142.
Северин Е. С., Н. В. Гнучев, Г. К. Ковалева, Н. Н. Гуляев и Р. М. Хомутов. 1968а. В сб.: Химия и биология пиридоксалевого катализа, изд. «Наука» : 392.
Северин Е. С., Л. П. Сащенко, Г. К. Ковалева и Р. М. Хомутов. 1968б. Биохимия, **33** : 1210.
Серебряков Л. А. 1963. Тез. конф. «Экспериментальное и клиническое обоснование применения нейротропных средств», Л. : 161.
Серебряков Л. А. 1964. Фармакол. токсикол., **27** : 275.
Серебряков Л. А. 1965. В сб.: Фармакология и химия, М. : 302.
Смирнов Г. Д. 1967. Усп. совр. биол., **63** : 249.
Смирнов Г. Д. и Ю. Б. Мантейфель. 1962. Усп. совр. биол., **54** : 309.
Соколов В. А. 1967. Научн. докл. высш. школы. биол. науки, **1** : 34.
Соловьев А. С. 1967. Тр. Ленингр. н.-иссл. психоневрол. ин-та, **36** : 56.
Сотникова А. П. и И. А. Сытинский. 1963. Радиобиол., **3** : 504.
Сытинский И. А. 1964. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Изд. ЛГУ : 36.
Сытинский И. А. 1966. Гамма-аминомасляная кислота в обмене и функциональной деятельности центральной нервной системы. Автореф. докт. дисс. Л.
Сытинский И. А. 1968. Матер. симп. «Механизмы вызванных потенциалов мозга», Л. : 50.
Сытинский И. А., Е. Л. Авенирова, С. П. Дементьева, Н. Б. Острецова и Т. Н. Прияткина. 1963. Тр. 3-й Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы, Изд. АН Арм. ССР : 163.
Сытинский И. А. и Е. Л. Авенирова. 1966. Укр. биохим. ж., **38** : 590.
Сытинский И. А. и Е. Л. Авенирова. 1967. В сб.: Нервная система, Изд. ЛГУ, **8** : 73.

Сытинский И. А. и Е. Л. Авенирова. 1968. Тез. докл. 5-й Всесоюзн. конф. нейрохимии, Тбилиси : 200.
Сытинский И. А., В. А. Бернштам и Т. М. Прияткина. 1965. В сб.: Нервная система, Изд. ЛГУ, 6 : 19.
Сытинский И. А., В. Ю. Васильев, В. П. Еремин. 1969. В сб.: Всесоюзн. конф. по пробл. биофиз. нейродинамики и общей биофизики, Тез. докл., Л. : 26.
Сытинский И. А., С. П. Дементьева и Н. Ф. Шатунова. 1962. Тез. конф., посвящ. памяти Г. Е. Владимирова, «Вопросы гипоксии, биохимии нервной и мышечной систем», Л. : 54.
Сытинский И. А. и Т. Н. Прияткина. 1963. Укр. биохим. ж., **35** : 202.
Сытинский И. А., Г. И. Сазонец и Шан Кэ-цзинь. 1966. 4-й Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы, Тез. докл., Тарту : 102.
Сытинский И. А., П. К. Смирнов и Г. И. Сазонец. 1970. Вестн. ЛГУ, № 15, сер. биол. : 93.
Сытинский И. А., Т. В. Чайка и В. А. Бернштам. 1968. Вопр. мед. химии, **14** : 434.
Сытинский И. А., А. С. Чистович, Г. К. Филатов и Е. Л. Авенирова. 1968а. Укр. биохим. ж., **40** : 503.
Сытинский И. А. и Шан Кэ-цзинь. 1966. В сб.: Нервная система, Изд. ЛГУ, **7** : 47.
Сюй Кэ. 1962. Кэсюе тунбао. Научн. вестник Акад. наук Китая (на кит. яз.), **4** : 39.
Ташмухамедов Б. 1961. Ж. общ. биол., **22** : 144.
Ташмухамедов Б. 1962. ДАН СССР, **143** : 1466.
Ташмухамедов Б. 1963. Научн. докл. высш. шк., серия биол. наук, **1** : 79.
Туршян Г. А. 1964. Матер. к симп. «Физиол. биохим. фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 13.
Уиттейкер В. П. 1967. В сб.: Биохимия и функция нервной системы, изд. «Наука», Л. : 207.
Урганджян М. Г. 1963. Вопр. биохимии, Изд. АН Арм. ССР, **3** : 93.
Урганджян М. Г. 1968. Некоторые стороны гликолиза и энергетического обмена в ткани головного мозга и участие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в этих процессах. Автореф. канд. дисс. Ереван.
Урганджян М. Г., Р. Г. Камалян и С. Г. Мовсеян. 1966. Тез. докл. 4-й Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы. Тарту : 110.
Ускова Н. В. 1965. В сб.: Фармакология и химия, М. : 362.
Ускова Н. В. 1967. Фармакол. токсикол., **30** : 292.
Успенский А. Е. 1963. Тез. конф. «Экспериментальное клиническое обоснование применения нейротропных средств», Л. : 185.
Успенский А. Е. 1965. В сб.: Фармакология и химия, М. : 362.
Фадеева В. К. 1951. Ж. ВНД, **1** : 165.
Хапажев Т. Ш. 1963. Электрофизиология нервн. сист. Матер. IV Всесоюзн. электрофизиол. конф., Ростов-на-Дону : 413.
Хаунина Р. А. 1964а. Бюлл. экспер. биол. мед., **57** : 54.
Хаунина Р. А. 1964б. В сб.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний, Л. : 21.
Хаунина Р. А. 1964в. Фармакол. токсикол., **27** : 399.
Хаунина Р. А. 1965. В сб.: Фармакология и химия, М. : 362.
Хаунина Р. А. 1968. Фармакол. токсикол., **31** : 202.
Хаунина Р. А. и И. В. Прахье. 1964. Матер. к симп. «Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 41.
Хаунина Р. А. и И. В. Прахье. 1966. Патол. физиология и эксперим. терапия, **10** : 72.
Хвиливицкий Т. Я., В. П. Беляев и М. Я. Колесникова. 1964а. Матер. к симп. «Физиол. биохим. фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 42.
Хвиливицкий Т. Я., В. П. Беляев и М. Я. Колесникова. 1964б. В сб.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний, Л : 22.
Хомутов Р. М., Г. К. Ковалева, Е. С. Северин и Л. В. Вдовина. 1967. Биохимия, **32** : 900.
Хомутов Р. М., Е. С. Северин, Г. К. Ковалева, Н. Гуляев и Н. В. Гнучев. 1965. В сб.: Обмен аминокислот, Тбилиси : 209.
Хомутов Р. М., Е. С. Северин, Г. К. Ковалева, Н. Гуляев, Н. В. Гнучев и Л. П. Сащенко. 1968. В сб.: Химия и биология пиридоксалевого катализа, изд. «Наука» : 381.
Хумарян Н. Г. и Р. С. Мамиконян. 1967. Ж. экспер. клинич. мед., **7** : 3.
Хюккель В. 1958. Теоретические основы органической химии, т. II. Изд. ИЛ.

Цзоу-Ган. Шэнли сюебао. Акта физиологика (КНР), **24** : 173.
Цхвитария Н. В. 1967. В сб.: Вопр. физиологии, биохимии и паразитологии. Изд. Дагест. ун-та, 2 : 100.
Чалабян Ж. А. 1964а. Вопр. биох. мозга. Изд. АН Арм. ССР, 1 : 61.
Чалабян Ж. А. 1964б. Укр. биохим. ж., **36** : 367.
Чернух А. М. 1963. Совр. пробл. фармакол., **3** : 347.
Чжан Кэ-пан и Чэнь Сю-фан. 1963. Шэнли сюебао. Акта физиологика (КНР), **26** : 275.
Чжао Тянь-жуй, Е. Чжун-сянь и Вэй Бо-гуй. 1965. Шэнли сюебао. Акта физиологика (КНР), **28** : 82.
Чикваидзе В. Н. Тр. 3-й Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы, Изд. АН Арм. ССР : 181.
Чикваидзе В. Н. 1964. Матер. к симп. «Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе», Л. : 14.
Чикваидзе В. Н. 1965. Вопр. биохим. нервн. мышечн. сист. 65, Тбилиси.
Чикваидзе В. Н. 1966а. Укр. биохим. ж., **38** : 62.
Чикваидзе В. Н. 1966б. В сб.: Проблемы нейрохимии, Л. : 158.
Чикваидзе В. Н. 1967. Сообщ. АН Груз. ССР, **45** : 403.
Чикваидзе В. Н. и Г. Н. Мчедлишвили. 1965. Тр. 4-го Всесоюзн. съезда неврол. и псих., 1963 г., **2** : 117.
Чикваидзе В. Н. и Г. Н. Мчедлишвили. 1966. Уч. зап. Кабардино-Балкарск. ун-та, **33** : 100.
Чурюканов В. В. 1966. Фармакол. токсикол., **29** : 658.
Шамкулашвили Г. Г. 1966. Сообщ. АН Груз. ССР, **42** : 105.
Шатунова Н. Ф. 1964. Биохимия, **29** : 647.
Шатунова Н. Ф. и И. А. Сытинский. 1962. В сб.: Нервная система, Изд. ЛГУ, **3** : 12.
Штарк М. Б., В. П. Данилюк, И. А. Вайсман и В. С. Зиневич. 1967. Физиол. ж. АН УССР, **13** : 154.
Щербакова Г. В. 1961. Сб. матер. 3-й научн. конф. аспирантов Ростовск. ун-та, Ростов-на-Дону : 280.
Щербакова Г. В. 1962а. ДАН СССР, **146** : 1213.
Щербакова Г. В. 1962б. Сб. матер. 4-й научн. конф. аспирантов Ростовск. ун-та, Ростов-на-Дону : 224.
Эмирбеков Э. З. 1964а. Бюлл. эксп. биол. мед., **5**.
Эмирбеков Э. З. 1964б. Укр. биохим. журн., **36** : 5.
Эмирбеков Э. З. 1965. В сб.: Вопр. физиол. биохим. зоол. и паразитол., Дагест. книжн. изд., Махачкала : 88.
Эмирбеков Э. З. 1967. В сб.: Вопросы физиологии, биохимии и паразитологии. Изд. Дагест. ун-та, **2** : 118.
Эмирбеков Э. З. 1968. ДАН СССР, **179** : 1485.
Эмирбеков Э. З. и З. С. Гершенович. 1966. Тез. докл. 4-й Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы, Тарту : 121.
Яковлев Н. Н. 1963. Укр. биохим. ж., **35** : 175.
Яковлев Н. Н. 1964. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Изд. ЛГУ : 59.
Яковлев Н. Н. 1965. Укр. биохим. ж., **37** : 410.

Abadom P. N. a. P. G. Scholefield. 1962. Canad. J. Biochem. Physiol., **40** : 1591.
Abraham D., J. J. Pisano a. S. Udenfriend. 1962. Arch. Biochem., **99** : 210.
Agrawal H. C., J. M. Davis a. W. A. Himwich. 1966. J. Neurochem., **13** : 607.
Agrawal H. C., J. M. Davis a. W. A. Himwich. 1967a. Brain Res., **3** : 374.
Agrawal H. C., M. W. Fox a. W. A. Himwich. 1967b. Life Sci., **6** : 71.
Aird R. B., L. A. Strait, J. W. Pace, M. K. Hrenoff a. S. C. Bowditch. 1956. Arch. Neurol. Psychiatr., **75** : 371.
Akimoto H., H. Naruse, M. Kato, M. Kurokawa, K. Hirayama, K. Maekawa, M. Nakamura, R. Haba a. T. Yabe. 1959. The Second Symposium on Neurochemistry (Tokyo).
Albers R. W. 1960. In: The neurochemistry of nucleotides and amino acids. Eds. R. O. Brady a. D. B. Tower, Acad. Press. : 146.
Albers R. W. a. R. O. Brady. 1959. J. Biol. Chem., **234** : 926.
Albers R. W., G. Koval, G. M. McKhann a. D. Ricks. 1961. In: Regional Neurochemistry. Eds. Kety S. S. a. Eccles J., Pergamon Press.
Albers R. W. a. R. A. Salvador. 1958a. Fed. Proc., **17** : 2.
Albers R. W. a. R. A. Salvador. 1958b. Science, **128** : 359.
Aljure E., H. Gainer a. H. Grundfest. 1962. Biol. Bull. Woods Hole, **123** : 479.

Anastasi A. a. V. Erspamer. 1964. J. Neurochem., 11 : 619.
Anokhin P. K., 1964. Progr. in brain research: developing brain., Elsevier, 9 : 54.
Aoyama T. 1958. Biochemistry (Japan), 30 : 452.
Aoyama T. 1959. Okayama igakkai zasshi, 71 : 5513.
Appia O. 1967. Agressologie, 8 : 577.
Argiz C. A. G., J. M. Pasquini, B. Kaplun a. C. J. Gomez. 1967. Brain Res., 6 : 635.
Asahina M., Y. Nishihara, W. Masuoka, T. Higashi a. A. Mori. 1959. Biochemistry (Japan), 31 : 157.
Asano M., T. Noro a. K. Kuriaki. 1960. Nature, 185 : 848.
Ash A. S. F. a. J. F. Tucker. 1967. J. Pharmac. Pharmacol., 19 : 240.
Ashida H., N. Takeuchi, A. Mori a. D. Jinnai. 1965. Nature, 206 : 514.
Aschon W. 1891. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 24 : 2443.
Atwood H. L. 1964. Experientia, 20 : 161.
Atwood H. L. 1965. Comp. Biochem. Physiol., 16 : 409.
Atwood H. L. 1967. Amer. Zoologist., 7 : 527.
Avellone S., S. Abbadessa a. G. La Grutta. 1965a. Boll. Soc. ital. biol. sper., 41 : 1419.
Avellone S., S. Abbadessa, G. La Grutta a. E. A. Ortolani. 1965b. Boll. Soc. ital. biol. sper., 41 : 1415.
Awapara J., A. J. Landua, R. Fuerst a. B. Seale. 1950. J. Biol. Chem., 187 : 35.
Bachelard H. S. a. J. R. Lindsay. 1966. Biochem. Pharmacol., 15 : 1053.
Bacila M., A. P. Campello, S. C. Cowles a. D. O. Voss. 1963. Anais. Acad. brasil. cienc, 35 : 441.
Balazs R., D. Biesold a. K. Mugyar. 1963. J. Neurochem., 10 : 685.
Balazs R. 1965. J. Neurochem., 12 : 63.
Balazs R., D. Dahl a. J. R. Harwood. 1966. J. Neurochem., 13 : 897.
Balazs R. a. R. S. Haslam. 1965. Biochem., J., 94 : 131.
Balbian Verster F., de, R. Guerrero-Figueroa a. A. Barros. 1966 (1967). Acta neurol. latinoamer., 12 : 76.
Ballantine E. 1963. Psychophysiol. Neuropharmacol. Biochim. de la crise Audiogene. Collog. internat. Centr. Nat. Rech. Sci. : 447.
Balliano M., J. Masi a. F. Pocchiari. 1966. Ann. Ist. super. sanita, 2 : 310.
Balogun R. A., F. Hanimann a. P. S. Chen. 1969. Experientia, 25 : 93.
Balzer H., P. Holtz a. D. Palm. 1960a. Biochem. Pharmacol., 5 : 169.
Balzer H., P. Holtz a. D. Palm. 1960b. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 239 : 520.
Balzer H., P. Holtz a. D. Palm. 1961. Experientia, 17 : 38.
Ban T., Sh. Takaori, M. Sasa a. K. Shimamoto. 1967. Japan. J. Pharmacol., 17 : 30.
Banetato Gr., V. Hestianu, C. Bonciocat, J. Haulica a. E. Daneliuc. 1963. Stud. cerc. fiziol. Acad. RDR, 8 : 517.
Baraona E., A. Salinas, E. Navia a. H. Orrego. 1965. Clin. Sci., 28 : 201.
Baret R. a. M. Mourgue. 1957. C. R. Soc. biol., Paris, 151 : 1561.
Baret R., M. Mourgue a. A. Broc. 1965. C. R. Soc. biol., Paris, 159 : 703.
Basil B., A. M. J. H. Blair a. S. W. Holmes. 1964. Brit. J. Pharmacol., 22 : 318.
Baslow M. H. 1964. J. Fish Res. Board Canada, 21 : 107.
Baslow M. H. 1965. Zoologica (USA), 50 : 63.
Baxter C. F. a. E. Roberts. 1958. J. Biol. Chem., 233 : 1135.
Baxter C. F. a. E. Roberts. 1959. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 101 : 811.
Baxter C. F. a. E. Roberts. 1960a. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid, Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 358.
Baxter C. F. a. R. Roberts. 1960b. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104 : 426.
Baxter C. F., E. Roberts a. E. Eidelberg. 1960c. J. Neurochem., 5 : 203.
Baxter C. F. a. E. Roberts. 1961a. J. Biol. Chem., 236 : 3287.
Baxter C. F. a. E. Roberts. 1961b. J. Biol. Chem., 236 : 12.
Baxter C. F. a. E. Roberts. 1962. In: Amino acid pool: distribution, formation and function of free amino acids. Ed. S. T. Holden, Elsevier, N. Y. : 499.
Baxter C. F., J. P. Schade a. E. Roberts. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 214.
Bayer S. M. a. W. C. McMurray. 1967. J. Neurochem., 14 : 695.
Bazemore A., K. A. C. Elliott a. E. Florey. 1956. Nature, 176 : 1052.
Bazemore A., K. A. C. Elliott a. E. Florey. 1957. J. Neuchem., 1 : 334.
Belloni L., F. Savioli a. C. Barbieri. 1966. Arch. «E. Maragliano», patol. e. clin., 22 : 119.
Beloff-Chain A., R. Catanzaro, E. B. Chain, L. Longinott, J. Masi a. F. Pocchiari. 1962. Proc. Roy. Soc., 156 : 168.
Benesova O., L. Simane a. K. Kunz. 1967. Physiol. Behavior, 2 : 203.

Benetato G., J. Haulica, E. Bubuianu, E. Bittman, V Benetato, E. Ghizari, V. Nestianu, E. Gabrielescu a. S. Dumitriu. 1961. Stud. cerc. fiziol., Acad. RDR, 6 : 561.
Benetato G., J. Haulica, V. Nestianu, E. Bubuianu, M. Gardev, E. Ghizari a. S. Dumitriu. 1962. Stud. cerc. fiziol. Acad. RDR, 7 : 159.
Benetato G., J. Haulica, V. Nestianu a. E. Bubuianu. 1963. J. Physiol. (France), 55 : 649.
Benjamin F. B., J. N. Anastasi a. W. M. Helvey. 1961. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **107** : 973.
Berg C. J., van den, a. G. M. J. Kempen, van. 1964. Experientia, **20** : 375.
Berg C. J., van den, a. G. M. Kempen, van, J. P. Schade a. H. Veldstra. 1965. J. Neurochem., **12** : 863.
Bergamini L., A. Riccio a. B. Bergamasco. 1966. Minerva med., **57** : 2723.
Bergeret B., J. Labonesse a. F. Chatagner. 1958. Bull. Soc. Chim. biol., **40** : 1923.
Berl S. 1964. Progr. in brain research: developing brain, Elsevier, **9** : 178.
Berl S. 1965. J. Biol. Chem., **240** : 2047.
Berl S. a. J. G. McMurtry. 1967. Arch. Biochem. Biophys., **118** : 645.
Berl S., G. Takagaki a. D. P. Purpura. 1961. J. Neurochem., **7** : 198.
Berl S. a. H. Waelsch. 1958. J. Neurochem., **3** : 161.
Bertelli A. a. K. Gavazzi. 1961. Biochem. Pharmacol., **8** : 25.
Bessey O. A., D. J. Adam a. A. E. Hansen. 1957. Pediatrics, **20** : 33.
Bessman S. P. a. W. N. Fishbein. 1963. Nature, **200** : 1207.
Bessman S. P., J. Rossen a. E. C. Layne. 1953. J. Biol. Chem., **201** : 383.
Bessman S. P. a. S. J. Skolnik. 1964. Science, **143** : 1045.
Bhargava K. P., S. S. Bhattacharya a. R. C. Srimal. 1964. Brit. J. Pharmacol. Chemother., **23** : 383.
Bhargava K. P. a. R. K. Srivastava. 1964. Brit. J. Pharmacol. Chemother., **23** : 391.
Bhargava K. P. a. R. K. Srivastava. 1965. Brit. J. Pharmacol. Chemother., **25** : 74.
Bhattacharya S. S., K. Kishor, P. N. Saxena a. K. P. Bhargava. 1964. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., **150** : 295.
Bindman L., O. C. J. Lippold a. J. W. Redfearn. 1962. J. Physiol., **162** : 105.
Birkmayer W., W. Danielczyk a. G. Weiler. 1967. Wien. med. Wochenschr., **117** : 7.
Biscoe T. J. a. D. W. Straughan. 1966. J. Physiol., **183** : 341.
Blasberg R. a. A. Lajtha. 1965. Arch. Biochem. Biophys., **112** : 361.
Blei M. a. E. Levin. 1964. Life Sci., **3** : 659.
Blumenfeld M., R. G. Santay a. M. H. Harmel. 1962. Anesth. Analg. Curr. Res., **41** : 721.
Bodian D. 1966. Science, **151** : 1093.
Boistel J. a. P. Fatt. 1958. J. Physiol., **144** : 176.
Boistel J. 1968. Advanc. Insect. Physiology, Acad. Press, **5** : 1.
Bonavita V. 1964. Lavoro neuropsichiatr., **34** : 307.
Bonavita V., P. Monaco, V. Scardi a. P. Scotto. 1964. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., **148** : 454.
Bonnet V. 1958. J. Physiol., **50** : 163.
Bonomi U. a. L. T. Tenconi. 1962. Ital. J. Biochem., **11** : 146.
Borromei A. a. H. Nucci. 1962. Minerva Med., **53** : 316.
Boulanger P. a. G. Biserte. 1951. C. R. Acad. Sci., Paris, **233** : 1498.
Boulanger P., G. Biserte a. M. Davril. 1965. C. R. Acad. Sci., Paris, **260** : 5918.
Bradley P. B. a. J. H. Wolstencroft. 1965. Brit. med. Bull., **21** : 15.
Brassfield Ch. R. a. R. L. Sealby. 1961. Fed. Proc., **20** : 431.
Brockman I. A. a. S. L. Burson. 1957. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **94** : 450.
Brossard M. a. J. H. Quastel. 1963. Canad. J. Biochem. Physiol., **41** : 1243.
Brue F. de a. Ch. Belouet. 1966 (1967). C. R. Soc. biol., **160** : 1901.
Brzezinska L., B. Sadowski a. W. Traczyk. 1963. Acta Physiol. Polon., **14** : 171.
Buniatian H. Ch. 1961. Studies of the Role of γ-Aminobutyric Acid in Carbohydrate Metabolism. Erevan.
Buscaino G. A. 1965. In: Atti simp. asp. biol. clin. dell'inibiz. sist. nerv. centr. part. rig. GABA deriv., Milano, Italseber S. p. A : 70.
Buscaino G. A. a. E. Ferrari. 1961. Acta Neurol., **16** : 748.
Cacioppo F., L. Pandolfo a. G. Di Chiara. 1959. Boll. Soc. ital. biol. sper., **35** : 465.
Cailar J., du, a. J. Herail. 1962. Agressologie, **3** : 209.
Calvario M. 1958. Acta Vitaminol., **12** : 23.

Camien M. N., L. E. McClure, A. Lepp a. M. S. Dunn. 1953. Arch. Biochem. Biophys., 43 : 378.
Canal N. a. S. Garattini. 1957. Arzneimittel-Forsch., 7 : 158.
Capilna S. a. E. Ghizari. 1962. Stud. cerc. fiziol. Acad. RDR, 7 : 471.
Capilna S., E. Ghizari a. L. Abalei. 1964. Rew. Roum. Physiol., 1 : 101.
Careddu P. a. A. M. Franchini. 1965. Atti Simp. asp. biol. clin. dell'inibiz. sist. nerv. centr. part. rig. GABA deriv., Milano, Italseber S. p. A. : 81.
Carrea R., J. A. Cuevara, R. Epstein a. J. C. Folino. 1964. Acta neurol. latinoamer., 10 : 189.
Carrea R. a. A. Lanari. 1962. Science, 137 : 342.
Carta S., N. Frontali a. G. Vivaldi. 1961. R. C. Ist. super. sanita, 24 : 407.
Carver M. J. 1965. J. Neurochem., 12 : 45.
Carver M. J. 1966. Biochim. Biophys. acta, 130 : 514.
Carver M. J., J. H. Copenhaver a. R. A. Serpen. 1965. J. Neurochem., 12 : 857.
Caspers H. 1960. Med. Exp., 2 : 198.
Castillo J., del, Mello W. C. de a. T. Morales. 1964. Experientia, 20 : 141.
Cavazzuti G. B. 1965. Atti Simp. asp. biol. clin. dell'inibiz. sist. nerv. centr. part. rig. GABA deriv., Milano Italseber S. p. A. : 165.
Chai C. K., E. Roberts a. R. L. Sidman. 1962. Soc. Exp. Biol. Med., 109 : 491.
Chain E. B. 1960. R. C. Ist. super. sanita, 23 : 1357.
Chain E. B., M. Chiozzotto, F. Pocchiari, C. Rossi a. R. Sandman. 1960b. Proc. Roy. Soc., Ser. B, 152 : 290.
Chain E. B., S. Larsson a. F. Pocchiari. 1960a. Proc. Roy. Soc., 152 : 283.
Chang H. T. 1951. J. Neurophysiol., 14 : 1.
Chang Sheng-ken a. Young Tsung-shien. 1961. Acta Physiol. Sinica, 24 : 274.
Chatagner F., B. Bergeret a. J. Labonesse. 1958. Biochim. Biophys. Acta, 30 : 422.
Chekari O., H. Munetosu, K. Tsuymiti a. K. Uriko. 1960. J. Pharmac. Soc. Japan, 81 : 1225.
Chen P. S. 1956. Exper. Cell. Res., 10 : 675.
Chen P. S. a. E. Hadern. 1954. Rev. suisse zool., 61 : 437.
Chen P. S. a. A. Kühn. 1956. Z. naturforsch., 11 : 305.
Chen P. S. a. B. Widmer. 1968. Experientia, 24 : 516.
Chiosa L., S. Dumitrescu, S. Simon a. A. Săttoin. 1959. Stud. cerc. fiziol. Acad. RPR, 4 : 21.
Chiosa L. a. J. Haulica. 1960. Rev. sci. med. RPR, 5 : 31.
Chmelar V., I. M. Hais a. M. Hodanova. 1964. Acta Biochim. Polon., 11 : 327.
Cier A., M. Jouvet, S. Dubrocard a. F. Michel. 1965. Ann. nutr. l'aliment, 19 : 611.
Ciman M. a. F. Olivo. 1964. Giorn. biochim., 13 : 313.
Ciorbaru R., V. Stroescu, P. Gane a. P. Gheorghin. 1966. Stud. cerc. fiziol. Acad. RDR, 11 : 501.
Cipriani G. a. M. Guerrini. 1966. Minerva anesthesiol., 32 : 433.
Conedic du H., A. du Conedic a. M. Voisse. 1964. Agressologie, 5 : 73.
Constantinescu E. 1967. Rev. Roum. Neurol., 4 : 229.
Constantinescu E. 1968. Rev. Roum. Neurol., 5 : 67.
Cooper P. 1962. In: Poisoning by drugs and chemicals, Springfield : 133.
Cornish H. H., C. L. Geake a. M. L. Barth. 1965. Biochem. Pharmacol., 14 : 1901.
Cory H. T. a. S. P. R. Rose. 1969. J. Neurochem., 16 : 979.
Coursin D. B. 1954. J. A. M. A., 154 : 406.
Coursin D. B. 1959. Am. J. Clin. Nutr., 4 : 354.
Coursin D. B. 1960. In: Inhibition of the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 294.
Crawford J. M. 1963. Biochem. Pharmacol., 12 : 1443.
Crawford J. M. a. D. R. Curtis. 1964. Brit. J. Pharmacol., 23 : 313.
Cremer J. E. 1964. J. Neurochem., 11 : 165.
Cremer J. E. 1967. Biochem. J., 104 : 223.
Crepax P. a. F. Infantellina. 1959. Boll. Soc. ital. biol. sper., 35 : 1218.
Crepax P. a. F. Infantellina. 1960. Arch. Sci. Biol., 44 : 279.
Crighel. 1966. Epilepsia, 7 : 283.
Crone-Gloor U., von der. 1959. J. ins. Physiol., 3 : 50.
Cubesi Q. 1967. Minerva ginecol., 19 : 34.
Cupić D., Lj. Kržalić, B. Beleslin a. Lj. T. Mahailović. 1965. Acta Med. Jugoslav., 19 : 107.
Curtis D. R. 1961. In: Nervous Inhibition. Ed. E. Florey, Pergamon Press : 342.
Curtis D. R. 1965a. In. Studies in physiology. Eds. D. R. Curtis a. A. K. McIntyre. Berlin, Heidelberg, N. Y. : 34.

Curtis D. R. 1965b. Brit. Med. Bull., 21 : 5.
Curtis D. R., L. Hösli, G. A. R. Johnston a. I. H. Johnston. 1967. Brain Res., 5 : 112.
Curtis D. R. a. K. Koizumi. 1961. J. Neurophysiol., 24 : 80.
Curtis D. R. a. J. W. Phillis. 1958. Nature, 182 : 323.
Curtis D. R., J. W. Phillis a. J. C. Watkins. 1959. J. Physiol., 146 : 185.
Curtis D. R., J. W. Phillis a. J. C. Watkins. 1961. J. Physiol., 158 : 296.
Curtis D. R. a. R. W. Ryall. 1966. Exp. Brain Res., 1 : 159.
Curtis D. R. a. J. C. Watkins. 1960a. J. Neurochem., 6 : 117.
Curtis D. R. a. J. C. Watkins. 1960b. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 424.
Curtis D. R. a. J. C. Watkins. 1963. J. Physiol., 166 : 1.
Curtis D. R. a. J. C. Watkins. 1965. Pharmacol. Rev., 17 : 347.
Curtius T. a. W. Hechtenberg. 1923. J. Prakt. Chem., N. F., 105 : 319.
Dana M., C. Baron a. H. Laborit. 1962. Agressologie, 3 : 497.
Daniel E. P., O. L. Kline a. C. D. Tolle. 1942. J. Nutrition, 23 : 205.
Dann O. T. a. C. E. Carter. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 677.
Danon-Boileau H., S. Lavitry, P. Lab, E. Levy, S. Ruffiot a. H. Laborit. 1962. Presse Med., 70 : 2205.
Datta C. 1968. Indian Exp. Biol., 6 : 88.
Davidoff R. A., R. P. Shank, L. T. Grahman, M. H. Aprison a. R. Werman. 1967. Nature, 214 : 680.
Dawson R. M. C. 1953. Biochim. Biophys. Acta, 11 : 548.
De Feudis F. V. a. K. A. C. Elliott. 1968. Canad. J. Physiol. Pharmacol., 46 : 803.
Della P. G., G. Illiano, V. Capano a. R. Rava. 1965. Atti Acad. naz. Lincei. Rend. Cl. sci. Sis. mat. eitatur., 38 : 737.
Della P. G., G. Illiano, V. Capano a. R. Rava. 1966. Nature, 210 : 733.
Delorme F., M. Riotte a. M. Jouvet. 1966 (1967). C. R. Soc. biol., 160 : 1457.
Deltour G. H., S. M. Chnysen a. A. Claw. 1959. Biochem. Pharmacol., 1 : 267.
De Maio D., A. Madedda a. L. Faggioli. 1961. Acta Neurol., 16 : 366.
De Maio D. 1962. Clin. terap., 23 : 832.
De Maio D. 1965. Atti simp. asp. biol. clin. dell'inibiz. sist. nerv. centr. part. rig. GABA deriv., Milano, Italseber S. p. A. : 131.
De Marco C. 1957. Biochim. Biophys. Acta, 25 : 634.
Dent C. E. 1947. Biochem. J., 41 : 240.
Deray J., P. Deniker, M. Perier, D. Ginestet a. G. Verdeaux. 1965. Encephal., 54 : 546.
De Robertis E. 1964. Neurophysiology of synapses and neurosecretion, Pergamon Press.
De Robertis E., G. Rodriguez de Lores Arnaiz a. O. L. Sellinger. 1966. Nature, 212 : 537.
De Robertis E., O. L. Sellinger, G. Rodriguez de Lores Arnaiz, M. Alberici a. L. M. Lieher. 1967. J. Neurochem., 14 : 81.
De Vanzo J. P., M. E. Greig a. M. A. Cronin. 1961. Amer. J. Physiol., 201 : 833.
Dey R. K. a. C. Datta. 1966. Indian J. Exp. biol., 4 : 216.
Diamond J. 1963. Nature, 199 : 773.
Diamond J. 1968. J. Physiol., 194 : 669.
Drakontides A. B. 1960. Amer. J. Physiol., 199 : 748.
Drakontides A. B., J. A. Schneider a. W. H. Funderburk. 1962. J. Pharmacol. Exp. therap., 135 : 245.
Dravid A. R. a. W. A. Himwich. 1964. Progr. in brain research: developing brain, Elsevier, 9 : 170.
Dravid A. R., W. A. Himwich a. J. M. Davis. 1965. J. Neurochem., 12 : 901.
Dravid A. R. a. L. Jilek. 1965. J. Neurochem., 12 : 837.
Drouet J. a. H. Laborit. 1962. Agressologie, 3 : 481.
Drouet J. a. H. Laborit. 1963. Agressologie, 4 : 153.
Dudel J. 1965a. Pflüg. Arch. ges Physiol., 283 : 104.
Dudel J. 1965b. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 284 : 81.
Dudel J. 1965c. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 284 : 66.
Dudel J., R. Gryder, A. Kaji, S. W. Kuffler a. D. D. Potter. 1963. J. Neurophysiol., 26 : 721.
Dudel J. a. S. W. Kuffler. 1961. J. Physiol., 155 : 543.
Eccles J. C. 1964. Physiology of Synapses, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg.
Eccles J. C. 1965a. Scient. Amer., 212 : 56.
Eccles J. C., 1965b. Brit. Med. Bull., 21 : 19.
Eccles J. C., R. Schmidt a. W. D. Willis. 1963. J. Physiol., 168 : 500.
Edwards C. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. Roberts E. et al., Pergamon Press : 386.

Edwards C. a. S. W. Kuffler. 1957. Fed. Proc., 16 : 34.
Edwards C. a. S. W. Kuffler. 1959. J. Neurochem., 4 : 19.
Eidelberg E., C. F. Baxter, E. Roberts a. C. A. Saldias. 1959a. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 101 : 815.
Eidelberg E., S. Feldman a. H. W. Magour. 1959b. Neurology, 9 : 15.
Eidelberg E., C. F. Baxter, E. Roberts a. C. A. Saldias. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 365.
Eidelberg E. a. N. A. Buchwald. 1960. Neurology, 10 : 267.
Eisenberg R. S. a. D. Hamilton. 1963. Nature, 198 : 1002.
Elliott K. A. C. 1961. Trans. Roy. Soc. Canada, 55 : 15.
Elliott K. A. C. 1965. Brit. Med. Bull., 21 : 70.
Elliott K. A. C. a. F. Bilodeau. 1962. Biochem. J., 84 : 421.
Elliott K. A. C. a. E. Florey. 1956. J. Neurochem., 1 : 181.
Elliott K. A. C. a. F. Hobbiger. 1959. J. Physiol., 146 : 70.
Elliott K. A. C. a. H. H. Jasper. 1959. Physiol. Rev., 39 : 383.
Elliott K. A. C., R. T. Khan, F. Bilodeau a. R. A. Lovell. 1965a. Canad. J. Biochem., 43 : 407.
Elliott K. A. C., R. T. Khan, F. Bilodeau a. R. A. Lovell. 1965b. Fed. Proc., 24 : 326.
Elliott K. A. C. a. N. M. Van Gelder. 1958. J. Neurochem., 3 : 28.
Elliott K. A. C. a. N. M. Van Gelder. 1960. J. Physiol., 153 : 423.
Enger P. E. S. a. A. S. V. Burgen. 1957. Biol. Bull. Woods. Holl., 113 : 345.
Enomoto Y., K. Motonishi, M. Sano, I. Yamakega a. H. Hagashima. 1959a. Vitamins, 16 : 128.
Enomoto Y., Ch. Kim, K. Motonishi, K. Takahashi, T. Osada a. H. Nagashima. 1959b. Vitamins, 16 : 202.
Enomoto Y., Ch. Kim, H. Nagashima, K. Motonishi, Y. Yamakage a. K. Inada. 1959c. Vitamins, 16 : 210.
Ernsting M. J. E., W. F. Kafoe, W. T. Nauta, H. K. Oosterhuis a. P. A. Roukema. 1962. In: Amino acid pools: distribution, formation and function of free amino acids. Ed. J. T. Holden. Elsevier, N. Y., : 493.
Ernsting M. J. E., W. F. Kafoe, W. T. Nauta, H. K. Oosterhuis a. C. Waart, de. 1960. J. Neurochem., 5 : 121.
Fabrykant M. 1960. Metabolism, 9 : 413.
Fadiga E., T. Gessi a. L. Segata. 1962a. Att. Acad. Naz. Linc. Rend. Sci. Fis.-Mat. Natur, 32 : 540.
Fadiga E. a. T. Gessi, L. Segata. 1962b. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 38 : 440.
Fahn S. a. L. J. Côte. 1968. J. Neurochem., 15 : 209.
Farquharson M. R. a. S. A. R. Mc Lean. 1961. J. Med. Pharm. Chem., 4 : 31.
Feher O., P. Halasz a. F. Mechler. 1964. Kiserl. orvostud., 16 : 256.
Feher O., P. Halasz a. F. Mechler. 1965. Epilepsia, 6 : 47.
Ferrari V. 1958. Acta vitaminol., 12 : 145.
Ferrari R. A. a. A. Arnold. 1961. Biochim. Biophys. Acta, 52 : 361.
Fishbein W. N. a. S. P. Bessman. 1964. J. Biol. Chem., 239 : 357.
Fisher M. A., L. Q. Hagen a. R. B. Colvin. 1966. Science, 153 : 1668.
Flock E. V., G. M. Tyce a. Ch. A. Jr. Owen. 1966. J. Neurochem., 13 : 1389.
Florey E. 1953. Naturwissenschaft, 40 : 295.
Florey E. 1954. Arch. Internat. Physiol., 62 : 33.
Florey E. 1956. Canad. J. Biochem. Physiol., 34 : 669.
Florey E. 1956—1957. J. Gen. Physiol., 40 : 533.
Florey E. 1957. Naturwissenschaft, 15 : 424.
Florey E. a. E. Florey. 1958. J. Physiol., 144 : 220.
Florey E. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 72.
Florey E. 1961a. J. Physiol., 156 : 1.
Florey E. 1961b. Ann. Rev. Physiol., 23 : 501.
Florey E. 1964. In: Major Problems in Neuroendocrinology. Ed. E. Bajusz a. G. Jasmin. S. Karger, Basel : 17.
Florey E. 1965. Ann. Rev. Pharmacol., 5 : 357.
Florey E. 1967. Fed. Proc., 26 : 1164.
Florey E. a. M. A. Biederman. 1960. J. Gen. Physiol., 43 : 509.
Florey E. a. K. A. C. Elliott. 1961. In: Methods in Medical Research, 9 : 196.
Florey E. a. G. Hoyle. 1961. In: Nervous Inhibition. Ed. E. Florey, Pergamon Press, : 105.
Florey E. a. H. McLennan. 1955a. J. Physiol., 129 : 384.
Florey E. a. H. McLennan. 1955b. J. Physiol., 130 : 446.
Florey E. a. H. McLennan. 1959. J. Physiol., 145 : 66.
Floris V., C. Morocutti, C. Gaggino a. A. Napoleone-Capra. 1962. Boll. Soc. Ital. biol., sper., 38 : 538.

Földi M., F. Obal, J. Madarasz, A. Dobori a. O. T. Loltan. 1966. Angiologica, 3 : 360.
Fonnum F. 1968. Biochem. J., 106 : 401.
Fox L. E. a. N. S. Shan. 1964. Fed. Proc., 23 : 147.
Fraenkel G. a. S. Friedman. 1957. Vitamins and Hormones, 15 : 74.
Friedberg F. a. D. M. Greenberg. 1947. J. Biol. Chem., 168 : 411.
Frontali N. 1961. Nature, 191 : 178.
Frontali N. 1964. In: Compar. Neurochem. Ed. D. Richter Pergamon Press : 185.
Fukai N. 1959. Okayama igakkai zasshi, 71 : 1629.
Fukuya M. 1961. Japan J. Physiol., 11 : 126.
Furshpan E. J. a. D. D. Potter. 1959. J. Physiol., 145 : 326.
Gabriel S. 1889. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 22 : 3336.
Gabriel S. 1890. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 23 : 1767.
Gahery Y. a. J. Boistel. 1965. In: The physiol. of the insect central nervous system. Eds. J. E. Treherne a. J. W. L. Beament, Acad. Press : 73.
Gaitonde M. K., D. R. Dahl a. K. A. C. Elliott. 1965. Biochem. J., 94 : 345.
Gale E. F. 1946. Adv. Enzymol., 6 : 1.
Galindo A., K. Krnjević a. S. Schwartz. 1967. J. Physiol., 192 : 359.
Gammon G., F. W. Burge a. G. King. 1953. Arch. Neurol. Psychiat., 70 : 64.
Gantt W. H. a. M. Wintroble. 1945. Fed. Proc., 4 : 22.
Garfinkel D. 1966. J. Biol. Chem., 241 : 3918.
Gayet J. a. P. Lehr. 1963a. J. Physiol., (France), 55 : 143.
Gayet J. a. P. Lehr. 1963b. C. R. Acad. Sci., 256 : 1844.
Gellhorm A. a. L. O. Jones. 1949. Blood, 4 : 60.
Gerschenfeld H. M. a. A. Lasansky. 1964. J. Neuropharmacol., 3 : 301.
Gerschenfeld H. M. a. L. Tauc. 1960. Nature, 189 : 924.
Gerschenovith L. S., A. A. Krichevskaya a. W. S. Shugalei. 1963. Enzymol. biol. clin., 3 : 219.
Gessa G. L., L. Vargiu, F. Crabai, F. Adamo, G. C. Biero a. R. Camba. 1967. Boll. Soc. ital. biol. sper., 43 : 283.
Gessi T., C. Rabino a. F. Volta. 1967. Arch. sci. biol., 51 : 1.
Giachetti A. 1961. Boll. Soc. ital. biol. sper., 37 : 1598.
Giachetti A. a. G. Piva. 1958a. Boll. Soc. ital. biol. sper., 34 : 670.
Giachetti A. a. G. Piva. 1958b. Arch. Fisiol., 58 : 309.
Giachetti A. a. G. Piva. 1958c. Boll. Soc. ital. biol. sper., 34 : 1811.
Giachetti A. a. G. Piva. 1960. Boll. Soc. ital. biol. sper., 36 : 1868.
Giarman N. J. a. R. H. Roth. Science, 145 : 583.
Giarman N. J. a. K. F. Schmidt. 1963. Brit. J. Pharmacol. Chemotherap., 20 : 563.
Gilbo C. M. a. N. W. Coles. 1964. Austral. J. Biol. Sci., 17 : 758.
Ginsburg B. E. 1963. Psychophysiol. Neuropharmacol. Biochim. de la crise Andiogene. Collog. internat. Centr. Nat. Rech. Sci. : 227.
Giove C. a. D. De Maio. 1962. Rivista sper. di Freniatria e med. legale delle alienazioni mentali : 86.
Giurgea C. E., E. E. Moeyerseons a. A. C. Evraerd. 1967. Arch. intern. pharmacodyn. ther., 166 : 238.
Gobourel S. D. 1961. Biochem. Pharmacol., 5 : 283.
Godin Y. a P. Mandel. 1965. J. Neurochem., 12 : 455.
Goldring S. a. J. O'Leary. 1960. Fed. Proc., 19 : 612.
Goldring S., J. O'Leary, T. Holmes a. M. Jerva. 1961. J. Neurophysiol., 24 : 633.
Goldring S., J. O'Leary a. Shi Hai Hyang. 1958. EEG, Clin. Neurophysiol., 10 : 663.
Gomazkow O. 1966. Acta biol.. med. german., 17 : 544.
Gomez C. J. a. Guglielmone A. Ramirez, de. 1967. J. Neurochem., 14 : 1119.
Gonda O. a. J. H. Quastel. 1961. Canad. Fed. Biol. Soc. Proc., 4 : 26.
Gonda O. a. J. H. Quastel. 1962. Nature, 193 : 138.
Gonda O. a. J. H. Quastel. 1963. Canad. J. Biochem. Physiol., 41 : 435.
Gonda O. a. J. H. Quastel. 1966. Biochem. J., 100 : 83.
Gonnard P., J. Duhault, M. Camier, C. Nguyen-Philippon a. N. Boigne. 1964. Biochim. Acta, 81 : 548.
Gonnard P. a. J. Duhault. 1966. J. Neurochem., 13 : 407.
Gonnard P., J. Duhault a. C. Nguyen-Philippon. 1967. Enzymologia, 32 : 182.
Gonnard P. a. S. Fenard. 1962. J. Neurochem., 9 : 135.
Gonnard P. a. L. E. A. Rodrigues. 1967. Bull. Soc. Chim. Biol., 49 : 815.
Gordon E. R. 1967. Canad. J. Physiol. Pharmacol., 45 : 915.
Gornicki B., K. Bozkowa, S. Kurzepa, B. Gabalska, A. Rutkowska, A. Czupryna, J. Lambert, L. Grodzka, N. Duczunska, H. Padrik, I. Suslow. 1963. Prace i mater. nauk. Inst. matki i driecka, 1 : 109.

Gould B. J., A. K. Huggins a. M. J. H. Smith. 1963. Biochem. J., 88 : 346.
Gould B. J. a. M. J. H. Smith. 1965. J. Pharmac. Pharmacol., 17 : 15.
Graham L. T. a. M. H. Aprison. 1966. Analyt. Biochem., 15 : 487.
Graham L. T., R. P. Shank, R. Werman a. M. H. Aprison. 1967. J. Neurochem., 14 : 465.
Grasso A. a. P. Paggi. 1967. Toxicon, 5 : 1.
Grasso A., P. Paggi a. G. Toschi. 1967. Boll. Soc. ital. biol. sper., 43 : 478.
Greggia A., M. Maccari, G. C. Maggi, P. Mucci a. E. Sternieri. 1967. Boll. Soc. ital. biol. sper., 43 : 802.
Greggia A., G. C. Maggi, P. Mucci, A. Patrignani a. E. Sternieri. 1968. Biochem. Pharmacol., 17 : 1120.
Grighel E., N. Luca, N. Mison-Grighel. 1962. Studi si cercetari neurol. Acad. RPR, 7 : 325.
Grundfest H. 1958. Fed. Proc., 17 : 1006.
Grundfest H. 1959. J. Nervous Mental Diseas., 128 : 473.
Grundfest H. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 47.
Grundfest H. 1961. Ann. N. Y. Acad. Sci., 92 : 877.
Grundfest H. 1966a. Ann. N. Y. Acad. Sci., 137 : 901.
Grundfest H. 1966b. Adv. Compar. Physiol. Biochem., 2 : 1.
Grundfest H. 1967. Fed. Proc., 26 : 1613.
Grundfest H., J. P. Reuben a. W. H. Rickles. 1959. J. Gen. Physiol., 42 : 1301.
Gryglewski R. 1963a. Dissert. pharmac. PAN, 15 : 125.
Gryglewski R. 1963b. Dissert. pharmac. PAN, 15 : 137.
Gryglewski R. 1963c. Bull. Acad. Polon. sci. Ser. sci. biol., 11 : 51.
Gryglewski R. 1963d. Dissert. pharmac. PAN, 5 : 131.
Gryglewski R., T. Marczynski a. J. Trabka. 1965a. Dissert. pharmac. PAN, 17 : 135.
Gryglewski R., T. Marczynski a. J. Trabka. 1965b. Activ nerv. super., 7 : 309.
Gryglewski R. a. E. Mikos. 1963. Dissert. pharmac. PAN, 15 : 251.
Guacci L., F. Ronchi a. A. Abbolitto. 1963. Giorn. biochim., 12 : 357.
Guerrero-Figueroa R., G. Gonzalez, A. Barros, E. Guerrero-Figueroa, V. F. de Balbian a. R. G. Heath. 1965 (1966). Acta neurol. latinoamer., 11 : 185.
Guggenheim M. 1951. In: Die Biogene Amine, 4 th ed., Karger, Basel and N. Y. : 619.
Guglielmone A. Ramirez, de, a. C. J. Gómez. 1966. Acta physiol. lat. amer., 16 : 26.
Guidotti A. a. P. L. Ballotti. 1968. Boll. Soc. ital. biol. sper., 44 : 117.
Guirard B. a. E. E. Snell. 1964. Compr. Biochem., 15 : 138.
Gulati O. D. a. H. C. Stanton. 1960. J. Pharm. Exp. Ther., 29 : 178.
Guroff G., W. King a. S. Udenfriend. 1961. J. Biol. Chem., 236 : 1773.
Haber B., 1965. Canad. J. Biochem., 43 : 865.
Hado T. 1959. Nagoya Med. J., 5 : 203.
Hagiwara S., K. Kusana a. S. Saito. 1960. J. Neurophysiol., 23 : 505.
Hagiwara S. a. K. Kusana. 1961. J. Neurophysiol., 24 : 167.
Hais I. M., V. Chmelař, L. Stransky a. M. Tomana. 1965. Bull. Inst. Inter. Froid. Annexe, 4 : 627.
Häkkinen H. M. a. E. Kulonen. 1959. Nature, 184 : 726.
Häkkinen H. M. a. E. Kulonen. 1961. Biochem., J., 78 : 588.
Häkkinen H. M. a. E. Kulonen. 1963. J. Neurochem., 10 : 489.
Häkkinen H. M., E. Kulonen a. H. Wallgren. 1963. Biochem. J., 88 : 488.
Häkkinen H. M. a. E. Kulonen. 1967. Biochem. J., 105 : 261.
Häkkinen H. M. a. E. Kulonen. 1968. Acta Physiol. Scand., 73 : 536.
Hall Z. W., P. B. Molinoff, D. D. Potter a. E. A. Kravitz. 1965. Fed. Proc., 24 : 327.
Hamamoto E. 1966. Proc. Japan. Acad., 42 : 853.
Hance A. J., W. D. Winters, P. Bach-Rita a. K. F. Killam. 1963. J. Pharm. Exp. Ther., 140 : 385.
Hanke M. E. a. M. S. H. Siddigi. 1950. Fed. Proc., 9 : 181.
Hanke M. E., L. J. Summaria a. S. Mandeles. 1953. Abstr. Amer. Chem. Soc., 124th Meeting, Chicago, Illinois : 55C.
Hansen A. E., H. E. Wiese, D. J. D. Adam a. D. R. Bussey. 1954. Fed. Proc., 13 : 460.
Hanson A. 1958. Naturwissenschaft, 45 : 423.
Hanson A. 1959. Acta Chem. Scand., 13 : 1366.
Hanson A. a. W. V. Studnitz. 1958. Acta Chem. Scand., 12 : 1332.
Hart E. R. a. A. S. Marrazzi. 1958. Fed. Proc., 17 : 375.

Hashimoto K., S. Kumakura a. K. Hashimoto. 1963. Nature, 197 : 500.
Haslam B. I. a. H. A. Krebs. 1963. Biochem. J., 88 : 566.
Hata K. 1958. Vitamins, 14 : 796.
Haulică I., S. Căpălnă, V. Nestianu, A. Bordeianu a. Al. Badescu. 1964a. Internat. J. Neuropharmac., 3 : 465.
Haulică I., V. Nestianu, C. Bonciocat a. E. Daneliuc. 1964b. Rev. roum. physiol., 1 : 97.
Haulică I., S. Căpălnă, A. Badescu, A. Picioreanu a. F. Topoliceanu, 1966. Fiziol. norm. si patol., 12 : 223.
Havliček V. a. A. Sklenovsky. 1967. Activ. nerv. super., 9 : 188.
Hawkins J. E. a. L. H. Sarett. 1957. Clin. Chim. Acta, 2 : 481.
Hayashi T. 1958. Nature, 182 : 1076.
Hayashi T. 1959a. Neurophysiology and neurochemistry of convulsion (Dainihon-Tosho Co. L. T. D.)
Hayashi T. 1959b. J. Physiol., 145 : 570.
Hayashi T. 1965a. 3d conf. hung. therap. investig. pharmac. Budapest, 1964, B. : 211.
Hayashi T. 1965b. Proc. Intern. Union. Physiol. Sci. 23th Intern. Congr. Tokyo, 4 : 640.
Hayashi T. a. K. Nagai. 1956. 20th Internat. Physiol. Congr. Abstr. Commun. : 410.
Hayashi T. a. R. Suhara. 1956. 20th Internat. Physiol. Congr. Abstr. Commun. : 410.
Herbert J. D., R. A. Coulson a. T. Hernandez. 1966. Comp. Biochem. Physiol., 17 : 583.
Herold M., O. Kabacoff a. J. Chan. 1961. Agressologie, 2 : 551.
Herz A. a. G. Gogolak. 1965. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 285 : 317.
Heyningen W. E., van. 1963. J. gen. microbiol., 31 : 375.
Higashi T., A. Mori a. T. Yoshikawa. 1960. J. Okayama Med. Soc., 72 : 797.
Higashino T. a. M. Iwasaki. 1960 (1961). «Gamibetal», Coll. Summar. Liter. Ono Pharmac. Co. LTD, Ser. 1 : 20.
Higgins E. S. 1962. Biochem. Pharmacol., 11 : 394.
Hirosi K. 1959. Okayama igakkai zasshi, 71 : 7305.
Hirsch H. E. a. E. Robins. 1962. J. Neurochem., 9 : 63.
Hisada S. a. T. Hado. 1960. Vitamins, 21 : 85.
Hisada S. a. T. Hado a. T. Nakashima. 1960. Vitamins, 21 : 76.
Hobbiger F. 1958a. J. Physiol., 144 : 349
Hobbiger F. 1958b. J. Physiol., 142 : 147.
Hofmann W. W., G. A. Feigen a. G. H. Genther. 1962. Nature, 193 : 175.
Holmstedt B. a. P. Sjöqvist. 1960a. Acta Physiol., Scand., 50, Suppl. 175 : 72.
Holmstedt B. a. P. Sjöqvist. 1960b. Biochem. Pharmacol., 3 : 297.
Holtz P. a. E. Westermann. 1956. Naturwissensch., 43 : 38.
Holtz P. a. E. Westermann. 1957. Arch. Exp. patol. Pharmacol., 231 : 311.
Honour A. J. a. H. McLennan. 1960. J. Physiol., 150 : 306.
Hoppe-Seyler F. A. a. W. Schmidt. 1927. Z. Biol., 87 : 69.
Horvath A., F. Orrego a. H. McKennis. 1961. J. Pharmacol. Exp. Therap., 134 : 222.
Hosein E. A. 1963. Arch. Biochem. Biophys., 100 : 32.
Hosein E. A., S. J. Booth, I. Gasoc a. G. Kato. 1967. J. Pharmacol. Exp. Therap., 156 : 565.
Hosein E. A. a. H. McLennan. 1959. Nature, 183 : 328.
Hosein E. A., P. Proulx a. R. Ara. 1962a. Biochem. J., 83 : 341.
Hosein E. A., M. Smart, K. Hawkins, S. Rochon a. L. Strasbeg. 1962b. Arch. Biochem. Biophys., 96 : 246.
Hoskin F. C. G. a. P. Rosenberg. 1965. J. Gen. Physiol., 49 : 47.
Hotta S. S. 1968. Arch Biochem. Biophys., 127 : 132.
Hsu Jeng Mein, R. L. Davis a. B. F. Chow. 1958. J. Biol. Chem., 230 : 889.
Hsü Chin-hua. a. Chang Sheng-ken. 1958. Acta Biochim. Sinica, 1 : 248.
Huggins A. K., J. T. Rick a. G. A. Kerkut. 1967. Compar. Biochem. Physiol., 21 : 23.
Hunt A. D., J. Stokes, W. W. McCrory a. H. H. Stroud. 1954. Pediatrics, 13 : 140.
Hunt A. D. 1957. Am. J. Clin. Nutr., 5 : 561.
Hunter R. A. 1952. Lancet, 2 : 960.
Ichiishi M. 1960. Methods of chemical treatment, 21 : 8.
Idsava I., K. Nisimoto, H. Uayama a. T. Okuda. 1966. Japan. J. Anesthesiol., 15 : 1112.
Ikawa M. a. E. E. Snell. 1954. J. Am. Chem. Soc., 74 : 653.
Imaizumi K., S. Ito, K. Kutukake, T. Takizawa, K. Fujiwara a. K. Tutikawa. 1959. Bull. Exp. Anim., 8 : 10.

Inouye A. 1962. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 135 : 344.
Inouye A., M. Fukuya, K. Tsuchiya a. T. Tsujioka. 1960. Japan. J. Physiol., 10 : 167.
Inoue K. 1959. Biochemistry (Japan), 31 : 127.
Inoue K. 1960a. Biochemistry (Japan), 32 : 127.
Inoue K. 1960b. Biochemistry (Japan), 32 : 419.
Iravani J. 1965. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 251 : 265.
Irreverre F., R. L. Evans, A. R. Hayden a. R. Silber. 1957. Nature, 180 : 704.
Irreverre F. a. R. L. Evans. 1959. J. Biol. Chem., 234 : 1438.
Ishino T. 1960. J. Physiol. Soc., Japan, 22 : 901.
Ito M., T. Hongo, M. Yoshida, Y. Okada a. K. Obata. 1964. Japan J. Physiol., 14 : 638.
Ito M., K. Obata a. R. Ochi. 1966. Exp. Brain Res., 2 : 350.
Ito M. a. M. Yochida. 1964. Experientia, 20 : 515.
Ito M. a. M. Yoshida. 1966. Exp. Brain Res., 2 : 330.
Itoh Sh. a. T. Kume. 1960. Vitamins, 19 : 8.
Itoh Sh. 1965. Canad. J. Biochem., 43 : 835.
Ivaldi G., G. L. Avanzino, J. Macri a. R. Ermirio. 1965. Boll. Soc. ital. biol. sper., 41 : 571.
Iversen L. L. a. E. A. Kravitz. 1966. Fed. Proc., 25 : 714.
Iversen L. L. a. E. A. Kravitz. 1968. J. Neurochem., 15 : 609.
Iwama K. a. C. Yamamoto. 1959. Tohoku J. Exp. Med., 70 : 271.
Jacob E., A. J. Patel a. C. V. Ramakrishnan. 1967. J. Neurochem., 14 : 1091.
Jacoby W. B. a. E. M. Scott. 1959. J. Biol. Chem., 234 : 937.
Janota-Lukaszewska S. a. W. Romanowski. 1964. Acta physiol. polon., 15 : 223.
Jarman M., 1964. J. Physiol., 175 : 35.
Jasper H. H. 1960a. Actual. neurophysiol. Sér. 2. Paris : 33.
Jasper H. H. 1960b. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 544.
Jasper H. H., R. T. Khan a. K. A. C. Elliott. 1965. Science, 147 : 1448.
Jenney E. H., R. F. Smith a. C. C. Pfeiffer. 1953. Fed. proc., 12 : 333.
Jinnai D. 1965. Atti Simp. asp. biol. clin. dell'inibiz. sist. nerv. centr. part. rig. GABA deriv., Milano, Italseber, S. p. A. : 93.
Jinnai D. a. A. Mori. 1960a. Acta med. Okayama, 14 : 116.
Jinnai D. a. A. Mori. 1960b. Acta med. Okayama, 14 : 145.
Jinnai D. a. A. Mori. 1960c. Acta Neurol. (Napoli), 15 : 491.
Jinnai D. a. A. Mori. 1960d. Recent advance in research of nervous system, 4 : 531.
Jinnai D. a. A. Mori. 1961. 7th Internat. Congr. Neurology. Rome.
Jinnai D. a. A. Mori. 1967. Japan. J. Brain Physiol., 84 : 15.
Jinnai D., A. Sawai a. A. Mori. 1966. Nature, 212 : 267.
John E. R., K. F. Killam, B. M. Wenzel a. R. D. Tschirgi. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 554.
Jouany J. M., J. Cerard a. H. Laborit. 1960. C. R. Soc. biol. Paris, 154 : 1206.
Jovanović M. a. A. Cordić. 1967. Strahlentherapie, 134 : 533.
Jovanović M. a. N. Svecenski. 1964. Strahlentherapie, 125 : 588.
Jovanović M. a. N. Svecenski. 1966. Strahlentherapie, 129 : 446.
Jurgelsky W. a. J. A. Thomas. 1963. Fed. Proc., 22 : 189.
Jurgelsky W. a. J. A. Thomas. 1966. Life Sci., 5 : 1525.
Kadzuaki U. 1961a. Okayama igakkai zasshi, 73 : 777.
Kadzuaki U. 1961b. Okayama igakkai zasshi, 73 : 785.
Kamai N. a. C. Yamamoto. 1967. Experientia, 23 : 822.
Kamiya H. a. T. Kita. 1966. J. Pharmac. Soc. Japan, 86 : 236.
Kamrin R. P. a. A. A. Kamrin. 1961. J. Neurochem., 6 : 219.
Kanazawa A., Y. Kakimoto, E. Miyamoto a. J. Sano. 1965. J. Neurochem., 12 : 957.
Kanazawa A. a. J. Sano. 1967. J. Neurochem., 14 : 211.
Kandel E. R., W. A. Spencer a. F. J. Brinly. 1960. Amer. J. Physiol., 198 : 687.
Karadžić V. T. 1967. Acta med. jugosl., 20 : 282.
Karadžić V., S. Ivanus a. Lj. Rakic. 1966. Arch. biol. nauka, 18 : 9.
Kasahara D., 1962. Okayama igakkai zasshi, 74 : 567.
Katane H. 1960. J. Tokyo Med. Coll., 18 : 2401.
Kawamura U., M. Funakoshi a. M. Takata. 1961. Amer. J. Physiol., 201 : 341.
Keil W., W. Linneweh a. K. Poller. 1927. Z. Biol., 86 : 187.
Kemali D., E. J. Pastore a. G. Porcellati. 1957. Acta Neurol., 12 : 419.

Kempen G. M. J., van, C. J. Berg, van der, H. J. Helm, van der a. H. Veldstra. 1965. J. Neurochem., 12 : 581.
Kerkut G. A. a. G. A. Cottrell. 1962. Comp. Biochem. Physiol., 5 : 227.
Kerkut G. A. a. M. A. Price. 1963. Life Sci., 10 : 722.
Kerkut G. A., A. Shapira a. R. J. Walker. 1965. Comp. Biochem. Physiol., 16 : 37.
Kerkut G. A. a. R. J. Walker. 1961. Comp. Biochem. Physiol., 3 : 143.
Kerkut G. A. a. R. J. Walker. 1962. Comp. Biochem. Physiol., 7 : 277.
Kerkut G. A. a. R. J. Walker. 1966. Comp. Biochem. Physiol., 17 : 435.
Kerkut G. A. a. R. J. Walker. 1967. Comp. Biochem. Physiol., 20 : 999.
Kewitz H. 1959. Arch. Exp. Path. Pharmac., 237 : 308.
Kewitz H. 1962. Proc. Ist Internat. Pharmacol. Meet., Pergamon Press, 8 : 25.
Killam K. F. 1957. J. Pharm. Exp. Ther., 119 : 263.
Killam K. F. 1958. Fed. Proc., 17 : 1018.
Killam K. F. a. J. A. Bain. 1957. J. Pharm. Exp. Ther., 119 : 225.
Killam K. F., S. R. Dasgupta a. E. K. Killam. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 302.
Killam E. a. K. Killam. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 527.
Kirby-Berry H., H. E. Sutton, L. Cain a. I. S. Borry. 1951. Univ. Texas Pubs., 5109 : 22.
Kita T., H. Kamiya a. C. Kiyota. 1963. Biochem. Pharmacol., 12 : 213.
Kita T., H. Kamiya a. C. Kiyota. 1965. Biochem. Pharmacol., 14 : 187.
Kitamura M. 1960. J. suzen med. soc., 66 : 238.
Kitayama I. 1958. Vitamins, 14 : 822.
Knauff H. G. 1958. Nature, 182 : 937.
Knauff H. G. a. F. Böck. 1961. J. Neurochem., 6 : 171.
Knoll J., K. Kelemen, B. Knoll a. J. G. Nievel. 1961. Acta Physiol., Acad. Sci. Hung., 19 : 169.
Kobayashi Sh. 1958. Vitamins, 14 : 99.
Kobrin S. a. J. Seifter. 1966. J. Pharm. Exp. Ther., 154 : 646.
Kodama T. 1957. Saishin Igaku, 12 : 2391.
Kodama T., K. Oshima, T. Muraoka a. H. Yabunchi. 1958. Vitamins, 14 : 803.
Koeppe R. E. a. Chae Hee Hahn. 1962. J. Biol. Chem., 237 : 1026.
Koguchi H. 1958. Vitamins, 15 : 556.
Koguchi H. 1960. Vitamins, 21 : 470.
Koguchi H. 1962. J. Vitaminol., 8 : 1.
Kohli R. P. a. K. Kisher. 1965. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 154 : 89.
Kokudo T. 1959. Okayama igakkai zasshi, 71 : 5643.
Kolyankar I. a. E. E. Snell. 1957. Nature, 180 : 1069.
Kondo O. 1958. Biochemistry (Japan), 30 : 446.
Kondo O. 1962. J. Okayama Med. Assoc., 74 : 629.
Konitzer K., M. Solle a. S. Voigt. 1965. Acta Biol. Med. German, 15 : 461.
Kónya L. a. O. Feher. 1967. Kiserl. orvostud., 19 : 609.
Koppelman R., S. Mandeles a. M. E. Hanke. 1952. Fed. Proc., 11 : 242.
Koppelman R., S. Mandeles a. M. E. Hanke. 1958. J. Biol. Chem., 230 : 73.
Kopeloff J. M. a. J. G. Chusid. 1965. J. Appl. Physiol., 20 : 1337.
Kosaka M. a. A. Mori. 1961. J. Neurochem., 8 : 152.
Koshtoyants Ch. S. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 128.
Kramer S. Z. a. J. Seifter. 1966. Life Sci., 5 : 527.
Kravitz E. A. 1962. J. Neurochem., 9 : 363.
Kravitz E. A., S. W. Kuffler a. D. D. Potter. 1963a. J. Neurophysiol., 26 : 739.
Kravitz E. A., S. W. Kuffler, D. D. Potter a. N. M. Van Gelder. 1963b. J. Neurophysiol., 26 : 729.
Kravitz E. A., B. P. Molinoff a. L. W. Hall. 1965. Proc. N. A. Sci. USA, 54 : 778.
Kravitz E. A., D. D. Potter a. N. M. Van Gelder. 1962a. Nature, 194 : 382.
Kravitz E. A., D. D. Potter, N. M. Van Gelder. 1962b. Biochem. Biophys. Res. Comm., 7 : 231.
Kravitz E. A. a. D. D. Potter. 1965. J. Neurochem., 12 : 323.
Krebs H. A. a. D. Bellamy. 1960. Biochem. J., 75 : 523.
Kristoffersson E., A. Ahlström a. P. Suomalainen. 1966. Ann. Acad. Sci. Fennic., Ser. A, IV, Biol., 104 : 3.
Kristoffersson R. a. S. Broberg. 1967. Ann. Acad. Sci. Fennic., Ser. A, IV, Biol., 119 : 3.
Krnjević K. 1964. Inter. Rev., Neurobiol., 7 : 41.

Krnjević K. 1965. Brit. Med. Bull., 21 : 10.
Krnjević K. 1966. Endeavour, 25 : 8.
Krnjević K. a. J. W. Phillis. 1963a. Brit. J. Pharmacol. Chemother., 20 : 471.
Krnjević K. a. J. W. Phillis. 1963b. J. Physiol., 165 : 274.
Krnjević K., M. Randić a. B. W. Straughan. 1966a. J. Physiol., 184 : 49.
Krnjević K., M. Randić a. B. W. Straughan. 1966b. J. Physiol., 184 : 78.
Krnjević K. a. S. Schwartz. 1966a. Fed. Proc., 25 : 627.
Krnjević K. a. S. Schwartz. 1966b. Nature, 211 : 1372.
Krnjević K. a. S. Schwartz. 1967a. Exp. Brain Res., 3 : 306.
Krnjević K. a. S. Schwartz. 1967b. Exp. Brain Res., 3 : 320.
Krnjević K. a. S. Schwartz. 1968. In: Structure and functions of inhibitory neuronal mechanisms, Pergamon Press : 419.
Kruze D. a. B. Szukalski. 1963. Polskii arch. med. wewnetrz., 33 : 503.
Kržalić Jj., V. Mandić a. Lj. Mihailovič. 1962. Experientia, 18 : 368.
Kuchinskas E. J. a. V. Du Vignead. 1957. Arch. Biochem. Biophys., 66 : 1.
Kuffler S. W. 1960. The Harvey Lectures. 1958—1959. Acad. Press. N. Y.
Kuffler S. W. a. C. Edwards. 1958. J. Neurophysiol., 21 : 589.
Kulonen E. 1961. Särtryck Alkoholpolitik, 24 : 62.
Kumasiro H. 1960. Okayama igakkai zasshi, 72 : 1463.
Kuno M. 1960. Proc. Japan. Acad., 36 : 513.
Kuno M. 1961. Japan. J. Physiol., 11 : 304.
Kuno M. a. A. Muneoka. 1962. Japan. J. Physiol., 12 : 397.
Kuriaki K., T. Yakushiji, T. Noro, T. Shimizu a. S. Saji. 1958. Nature, 181 : 1336.
Kuriyama K., B. Haber, B. Sisken a. E. Roberts. 1966a. Proc. N. A. Sci., USA, 55 : 846.
Kuriyama K., E. Roberts a. M. Rubinstein. 1966b. Biochem. Pharmacol., 15 : 221.
Kuriyama K., E. Roberts a. T. Kakefuda. 1968. Brain Res., 8 : 132.
Kuroda T. 1959a. Okayama igakkai zasshi, 71 : 6449.
Kuroda T. 1959b. Okayama igakkai zasshi, 71 : 6455.
Kurosawa A. a. J. Ogawa. 1962. Ann. Rept. Shion Res. Lab., 12 : 198.
Laborit H. 1964. Int. J. Neuropharmacol., 3 : 433.
Laborit H. a. F. Brue. 1963. Rev. Agressologie, 4 : 469.
Laborit H., J. M. Jouany, J. Gerard a. F. Fabiani. 1960. Presse med., 68 : 1867.
Laborit G. a. A. Kind. 1961. Agressologie, 2 : 543.
Laborit G., A. Kind a. Carlos de Leun Regie. 1961. Presse med., 68 : 1216.
Laborit H. a. B. Weber. 1965. Agressologie, 6 : 169.
La Grutta J., S. Abbudessa, T. Ajello a. V. La Grutta. 1961. Boll. Soc. ital. biol. sper., 37 : 1627.
Lahiri S. a. J. H. Quatel. 1963. Biochem. J., 89 : 157.
Lajtha A. 1962. In: Amino acid pools: distribution, formation and function of free amino acids, Ed. J. T. Holden Elsevier, N. Y. : 554.
Lajtha A. 1967. Вопр. биох. мозга, Изд. АН Арм. ССР, 3 : 31.
Lajtha A., S. Berl. a. H. Waelsch. 1959. J. Neurochem., 3 : 322.
Laliberte R. a. L. Berlinguet. 1962. Laval. med., 33 : 675.
Lamarche M., R. Royer a. J. Pourel. 1964. C. R. Soc. biol., 158 : 626.
Lamarche M., R. Royer a. J. Pourel. 1965. Agressologie, 6 : 49.
Lang K. a. H. Oster. 1953. Biochem. Z., 324 : 554.
Langemann H. a. H. Ackermann. 1961. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 19 : 399.
La Paglia S. a. G. Andreani. 1967. Giorn. psichiatr. neuropatol., 95 : 97.
Larsson S. 1961. Acta Physiol. Scand., 53 : 68.
Legge K. F., M. Kandic a. D. W. Stranghan. 1966. Brit. J. Pharmacol. Chemother., 26 : 87.
Lehmann A. 1964. Agressologie, 5 : 311.
Lehr P. a. J. Gayet. 1966. J. Neurochem., 13 : 805.
Lehr P. a. J. Gayet. 1967. J. Neurochem., 14 : 927.
Lending M. 1959. Amer. J. Physiol., 197 : 465.
Lending M., L. B. Slobody a. J. Mestern. 1961. Amer. J. Physiol., 200 : 959.
Lepsovsky S., M. E. Krause a. M. K. Dimick. 1942. Science, 95 : 331.
Levin E., C. A. G. Argiz a. G. J. Nogueira. 1966a. J. Neurochem., 13 : 979.
Levin E., G. J. Nogueira a. C. A. G. Argiz. 1966b. J. Neurochem., 13 : 761.
Levin E., R. A. Lovell a. K. A. C. Elliott. 1961. J. Neurochem., 7 : 147.
Levin E., G. J. Nogueira a. C. A. G. Argiz. 1965. Progr. Brain Res. Biology of Neuroglia. Eds. E. D. P. De Robertis a. R. Carrea, Elsevier P. Co, 15 : 219.
Levi-Valenski M., M. Porot, P. Leonardon, J. Migueres a. R. Dolet. 1958. Presse med., 66 : 849.

Lightowler J. E. a. J. A. R. McLean. 1963. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 145 : 233.
Lindsay J. R. a. H. S. Bachelard. 1966. Biochem. Pharmacol., 15 : 1045.
Linneweh W. 1929. Z. Physiol. Chem., 181 : 42.
Lissak K. a. E. Endröczi. 1955. Naturwissenschaft, 23 : 630.
Lissak K. a. E. Endröczi. 1956. Intern. Physiol. Congr. Abstr. Commun., 5 : 73.
Lissak K., E. Endröczi a. E. Vinszi. 1961. In: Nervous Inhibition. Ed. E. Florey, Pergamon Press : 369.
Logothetis S. 1958. Neurology, 8 : 299.
Lovell R. A. a. K. A. C. Elliott. 1963. J. Neurochem., 10 : 479.
Lovtrup S. 1961. J. Neurochem., 8 : 243.
Lowden J. A. a. L. S. Wolfe. 1964. Can. J. Biochem., 42 : 1587.
Lowe J. P., E. Robins a. G. S. Eyerman. 1958. J. Neurochem., 3 : 8.
Ludewig S. 1953. Arch. Neurol. Psychiatr., 70 : 268.
Maccari M. a. G. C. Maggi. 1965. Brit. J. Pharmacol. Chemotherap., 24 : 462.
Machiyama Y., R. Balazs a. D. Richter. 1967. J. Neurochem., 14 : 591.
Madjidi A. 1967. Anesthesis, 16 : 6.
Mahnke J. H. a. A. A. Ward. 1960. Exp. Neurol., 2 : 311.
Maj J., H. Szuzska a. T. Ostasz. 1965. Dissert. pharmac. PAN, 17 : 277.
Makino K., Y. Ooi, M. Matsuda, M. Tsuji, M. Matsumoto a. T. Kuroda. 1962. Biochem. Biophys. Res. Commun., 9 : 246.
Mandel P. a. Y. Godin. 1964 (1965). C. R. Soc. biol., Paris, 158 : 2475.
Mandel P. a. Y. Godin. 1965. Collog. intern. Centre nat. rech. sci., 127 : 13.
Mandel P., Y. Godin, J. Mark a. Ch. Kayser. 1966. J. Neurochem., 13 : 533.
Mandel P. a. J. Mark. 1965. J. Neurochem., 12 : 987.
Mandeles S. a. M. E. Hanke. 1953. Abstr. Amer. Chem. Soc., 124th Meeting, Chicago, Illinois : 55C.
Mandeles S., R. Koppelman a. M. E. Hanke. 1954. J. Biol. Chem., 209 : 327.
Mangan J. L. a. V. P. Whittaker. 1966. Biochem. J., 98 : 128.
Manning R. T., D. Thorning a. J. Falleta. 1964. Nature, 202 : 89.
Marcus R. J., W. D. Winters, K. Mori a. C. E. Spooner. 1967. Intern. J. Neuropharmacol., 6 : 175.
Marie J., A. Hennequet, G. Lyon, P. Debris a. J. G. Le Ball. 1961. Rev. neurol., 105 : 406.
Mark J. a. P. Mandel. 1964 (1965). C. R. Soc. biol., Paris, 158 : 2478.
Marrazzi A. C., E. R. Hart a. J. M. Rodriquez. 1958. Science, 127 : 284.
Martin A. E. a. J. L. Veale. 1967. Ann. Rev. Physiol., 29 : 401.
Mason L. S. 1947. J. Amer. Chem. Soc., 69 : 3000.
Massieu G. H. 1968. Gac. méd. México, 98 : 1421.
Massieu G. H., B. G. Ortega, A. Syrguin a. M. Tuena. 1962a. J. Neurochem., 9 : 143.
Massieu G. H., R. Tapia a. B. G. Ortega. 1962b. Biochem. Pharmacol., 11 : 976.
Massieu G. H., R. Tapia, H. O. Pasantes a. B. G. Ortega. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 118.
Massieu H. G., M. Tuena, B. G. Ortega a. H. Pasantes. 1961. Ann. Inst. biol. univ. Mexico, 32 : 11.
Masukava S. 1963. Okayama igakkai zasshi, 75 : 827.
Masuto O. 1960. J. Physiol. Soc. Japan, 22 : 899.
Matthews R. S. a. B. J. Roberts. 1961. J. Pharm. Exp. Ther., 132 : 19.
Matthies H. a. N. Popov. 1967. Acta biol. med. german., 18 : 617.
Matsuda M. a. K. Makino. 1961. Biochim. Biophys. Acta, 48 : 194.
Matsuo H. 1958. Vitamins, 14 : 77.
Matsuzaki M. a. H. Takagi. 1967a. Brain Res., 4 : 206.
Matsuzaki M. a. H. Takagi. 1967b. Brain Res., 4 : 223.
Maynard D. M. 1958. Fed. Proc., 17 : 106.
Maynert E. W. a. H. K. Kaji. 1962. J. Pharm. Exp. Ther., 137 : 114.
Maynert E. W., G. J. Klingman a. H. K. Kaji. 1962. J. Pharm. Exp. Ther., 135 : 296.
McCormick D. B. 1959. Proc. N. A. Sci. USA, 45 : 1371.
McCormick D. B. 1961. N. Y. State J. Med., 61 : 617.
McCormick D. B., M. E. Gregory a. E. E. Snell. 1961. J. Biol. Chem., 236 : 2076.
McCormick D. B., B. M. Guirard a. E. E. Snell. 1960. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104 : 554.
McGeer E. G., P. L. McGeer a. H. McLennan. 1961. J. Neurochem., 8 : 36.
McIlwain H. 1959. Biochemistry and the central nervous system. Churchill Ltd., London.
McKhann G. M., R. W. Albers, L. Sokoloff, O. Mickelsen a. D. B. Tower. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 169.

McKhann G. M., O. Michelson a. D. B. Tower. 1961. Amer. J. Physiol., 200 : 34.
McKhann G. M. a. D. B. Tower. 1959. Am. J. Physiol., 196 : 36.
McKhann G. M. a. D. B. Tower. 1961. J. Neurochem., 7 : 26.
McLennan H. 1957a. J. Physiol., 139 : 79.
McLennan H. 1957b. Naturwissenschaft, 44 : 116.
McLennan H. 1959. J. Physiol., 146 : 358.
McLennan H. 1960. J. Physiol., 153 : 55.
McLennan H. 1961. In: Nervous Inhibition. Ed. E. Florey, Pergamon Press : 350.
McLennan H. 1962. Proc. Ist. Intern. Pharmacol. Meeting.
McLennan H. a. B. A. Hagen. 1963. Comp. Biochem. Physiol., 8 : 219.
McMillan P. J. a. R. A. Mortensen. 1963. J. Biol. Chem., 238 : 91.
Medina M. A. 1963. J. Pharm. Exp. Ther., 140 : 133.
Medina M. A., H. D. Braymer a. J. L. Reeves. 1962. J. Neurochem., 9 : 307.
Meister A., H. A. Sober a. S. V. Tice. 1951. J. Biol. Chem., 189 : 577.
Metcalf D. R., R. N. Emde a. J. T. Strine. 1966. EEG, Clin. Neurophysiol., 20 : 506.
Metzler D. E. a. E. E. Snell. 1955. J. Am. Chem. Soc., 77 : 2431.
Micić D., V. Karadžić a. L. M. Rakić. 1967. Nature, 215 : 169.
Midrio M. a. P. Zatti. 1962. Boll. Soc. ital. biol. sper., 38 : 1602.
Mihailović L. T. a. L. Kržalić. 1964. Experientia, 20 : 262.
Mihailović L. T., L. Kržalić a. D. Čupic. 1965. Experientia, 21 : 709.
Milburn N. a. K. D. Roeder. 1960. C. R. II Intern. Kongress für Entom. Wien.
Minami S. 1960. Vitamins, 19 : 233.
Minard F. N. 1967. J. Neurochem., 14 : 681.
Minard F. N. a. I. K. Mushahwar. 1966a. Life Sci., 5 : 1409.
Minard F. N. a. I. K. Mushahwar. 1966b. J. Neurochem., 13 : 1.
Minobe K. 1963. Folia Psychiatr. Neurol. Japan, 17 : 71.
Mison-Grignel N., N. Luca a. E. Grighel. 1964. J. Neurochem., 11 : 333.
Mita M. 1960. Tohoku J. Exp. Med., 71 : 249.
Mitolo A. a. A. Mastrorilli. 1964. Sistema nervoso, 16 : 1.
Mitoma C. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 236.
Mitoma C. a. S. E. Neubauer. 1968. Experientia, 24 : 12.
Moloney C. J. a. A. H. Parmelee. 1954. J. A. M. A., 154 : 405.
Monnier M. a. W. Romanowski. 1962. EEG, Clin. Neurophysiol., 14 : 486.
Moretti G. a. S. Fontanesi. 1966. Ann. med. navale, 71 : 783.
Mori A. 1958. J. Biochem., 45 : 985.
Mori A. a. M. Kosaka. 1961. J. Neurochem., 7 : 313.
Moriya T. 1958. Vitamins, 14 : 90.
Mouton M., Ch. Lefournier-Contenson a. H. Chalopin. 1967. C. R. Acad. sci., Paris, 264 : 2649.
Mouton M., Ch. Lefournier-Contenson a. H. Chalopin. 1968. C. R. Acad. sci., Paris, 267 : 1161.
Mukai S. 1962. Vitamins, 25 : 289.
Müller P. B. a. H. Langemann. 1962. J. Neurochem., 9 : 399.
Muneoka A. 1961. Japan. J. Physiol., 11 : 555.
Murakami M. a. H. Shibayama. 1960 (1961). «Gamibetal», Coll. summar. liter. Ono pharmac. Co LTD, Ser. 1 : 16.
Muraoka T. 1958. Vitamins, 14 : 121.
Mussa G. C., D. Pavesio a. A. Cocuzza. 1965. Minerva pediatr., 17 : 1781.
Mussini E., F. Marcucci. 1962. In: Amino acid pools: distribution, formation and function of free amino acids. Ed. Holden J. T., Elsevier, N. Y. : 486.
Myslivecek J. a. J. Hassmannova. 1963. J. Physiol. (France), 55 : 306.
Myslivecek J., J. Hassmannova, R. Rokyta, P. Sobotka a. J. Zahlava. 1965. Plzeň. lekař. sb., 25 : 9.
Nagarajan V., V. S. Mohan a. C. Copalan. 1966. Indian J. Biochem., 3 : 130.
Nagasima A. 1960. J. Physiol. Soc. Japan, 22 : 605.
Nagata Y., Y. Yokoi a. Y. Tsukada. 1966. J. Neurochem., 13 : 1421.
Nakajima T., E. Woltgram a. W. G. Clark. 1967. J. Neurochem., 14 : 1107.
Nakamura R. a. F. Barheim. 1961. Japan. J. Pharmacol., 11 : 37.
Nakamura R. a. M. Nagayama. 1966. J. Neurochem., 13 : 305.
Namba T. 1957. Vitamins, 13 : 322.
Namba T. 1960. In: Chem. Method Treatment, 22 : 10.
Namba T., H. Onishi, F. Miki a. W. Arizi. 1960. In: Chem. Method Treatment, 23 : 5.
Nana A., C. Mircioiu, E. Neumann, C. Storila a. D. Suten. 1965. Fiziol. norm. si patol., 11 : 251.
Naruse H., M. Kato, M. Kurokawa, R. Haba a. T. Yabe. 1960. J. Neurochem., 5 : 359.

Neuberger A. 1937. Proc. Roy. Soc., 158 : 68.
Neuwirt J., V. Skorpil a. M. Mara. 1957. Českosl. neurol., 20 : 314.
Nirenberg M. W. a. W. B. Jakoby. 1960. J. Biol. Chem., 235 : 954.
Nishi H., J. Sudow a. T. Ohtsu. 1959. Yokohama Med. Bull., 10 : 120.
Nishigori M. 1966. Japan. J. Pharmacol., 16 : 312.
Nishimoto A., A. Mori, H. Takashita a. T. Namba. 1964. Folia psychiatr. Neurol. Japan. 17 : 351.
Nishioka H. 1959. Okayama igakkai zasshi, 71 : 1635.
Nishioka H. 1960. Okayama igakkai zasshi, 72 : 1299.
Nishizawa Y., T. Kodama a. M. Miyake. 1958a. J. Vitaminol., 4 : 1.
Nishizawa Y., T. Kodama a. M. Hayashi. 1958b. J. Vitaminol., 4 : 132.
Nishizawa Y., T. Kodama, T. Kumagai. 1958c. J. Vitaminol., 4 : 138.
Nishizawa Y., T. Kodama, T. Namba, 1958d. J. Vitaminol., 4 : 264.
Nishizawa Y., T. Kodama a. T. Moriya. 1959a. J. Vitaminol., 5 : 229.
Nishizawa Y., T. Kodama a. S. Konishi. 1959b. J. Vitaminol., 5 : 117.
Nishizawa Y., T. Kodama a. T. Yamanaka. 1959c. J. Vitaminol., 5 : 111.
Nishizawa Y., T. Kodama a. S. Kobayashi. 1959d. J. Vitaminol., 5 : 241.
Nishizawa Y., T. Kodama a. S. Sugahara. 1960a. J. Vitaminol., 6 : 236.
Nishizawa Y., T. Kodama a. T. Muraoka. 1960b. J. Vitaminol., 6 : 251.
Nishizawa Y. a. T. Kodama. 1966. Proc. Japan. Acad., 42 : 841.
Nisimura N., A. Sato, I. Kabase a. S. Tzumadora. 1966. Japan. J. Anesthesiol., 15 : 1102.
Noback C. R. a. D. P. Purpura. 1961. Exp. Neurol., 4 : 507.
Nogueira G. J., A. C. A. Garcia a. E. Levin. 1965. Experientia, 21 : 734.
Nozaki J. 1958. Vitamins, 14 : 863.
Obata K. 1965. Abstr. 23d Intern. physiol. Congr. : 406.
Obata K., M. Ito, R. Ochi a. N. Sato. 1967. Exp. Brain Res., 4 : 43.
Ochs S. 1962. Fed. Proc., 21 : 642.
Ochs S. 1965. Perspect. Biol. Med., 9 : 126.
Oehme P. a. W. Kalusa. 1966. Acta biol. med. german., 17 : 37.
Oeriu S. a. J. Tănase. 1963a. Comun. Acad. RPR, 13 : 145.
Oeriu S. a. J. Tănase. 1963b. Comun. Acad. RPR, 13 : 163.
Oeriu S. a. J. Tănase. 1963c. Comun. Acad. RPR, 13 : 181.
Oeriu S. a. J. Tănase. 1963d. Z. Alternsforsch., 17 : 52.
Ogden T. K. 1960, E.E.G. Clin. Neurophysiol., 12 : 621.
Ogino K., S. Sudzuki, Ch. Hoda, K. Sasaki, K. Kondon, K. Akagawa a. O. Yudzawa. 1961. J. Therap., 43 : 1486.
Ogura Y. 1959. Folia pharmacol. Japan, 55 : 949.
Ohara K., I. Sano a. H. Koirumi. 1959. Science, 129 : 1225.
Ohsaki K. a. K. Iwama. 1961. Tohoku J. Exp. Med., 74 : 137.
Oja S. S. 1966. Ann. Acad. Sci. Tenn. ser., A IV, med., 125 : 7.
Oja S. S. a. R. S. Piha. 1966. Life Sci., 5 : 865.
Okada K., H. Yanagida, C. Ohye a. N. Tachibaha. 1967. Ann. Anesth. Franc., 8/4 : 919.
Okazaki Y. a. M. Tanaka. 1960 (1961). «Gamibetal», Coll. summar. liter. Ono Pharmac. Co. LTD, Ser., 1 : 20.
Oki M. 1952. J. Okayama Med. Assoc., 64 : 6455.
Okumura N., S. Otsuki a. T. Aoyama. 1959a. J. Biochem. (Japan), 46 : 207.
Okumura N., S. Otsuki a. H. Nasu. 1959b. J. Biochem. (Japan), 46 : 247.
Okumura N., S. Otsuki, N. Fukai a. M. Nishioka. 1958. Med. a. Biol., 48 : 109.
Okumura N., S. Otsuki a. A. Kameyama. 1960. Biochemistry (Japan), 47 : 315.
Okumura N. a. K. Kawai. 1961. Folia psychiatr. neurol. Japan, 15 : 133.
Okye Ch., T. Kuwabara, H. Yanagida a. N. Tachibana. 1966. Physiol. Behavior, 1 : 233.
Ono M. 1960. Okayama igakkai zasshi, 72 : 507.
Oosterhuis H. K., M. J. E. Ernsting, W. F. Kafoe, W. T. Nauta, H. K. Oosterhuis a. C. De Waart. 1961. Acta neurol. psychiatr. belg., 61 : 7.
Orkand R. K. 1962. J. Physiol., 164 : 103.
Ortega C. R. G. a. H. G. Massieu. 1963. Ann. Inst. biol. Univ. Mexico, 34 : 27.
Orzel R. A. a. L. R. Weiss. 1966. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 164 : 150.
Ota T. 1959. Okayama igakkai zasshi, 71 : 2127.
Otsuka M., L. L. Iversen, L. W. Hall a. E. A. Kravitz. 1966. Proc. N. A. Sci., 56 : 1110.
Otsuka M., E. A. Kravitz a. D. D. Potter. 1965. Fed. Proc., 24 : 399.
Otsuka M., E. A. Kravitz a. D. D. Potter. 1967. J. Neurochem., 30 : 725.
Paganoni A. a. L. Gervasio. 1965. Atti Simp. asp. biol. clin. dell'inibiz. sist. nerv. centr. part. rig. GABA deriv., Milano Italseber S. p. A : 139.

Pandolfo L. a. S. Macaione. 1961. Boll. Soc. ital. biol. sper., 37 : 1790.
Pandolfo L., E. Arena a. S. Mogavero. 1962. Boll. Soc. ital. biol. sper., 38 : 739.
Pandolfo L. a. S. Macaione. 1964. Giorn. biochim., 13 : 256.
Pandolfo L., S. Macaione a. M. M. Palma. 1964. Boll. Soc. ital. biol. sper., 40 : 1137.
Pappas G. D. a. D. P. Purpura. 1961. Exp. Neurol., 4 : 507.
Pasantes H., R. Tapia, B. Ortega a. G. Massieu. 1965. Compar. Biochem. Physiol., 16 : 523.
Patton R. A., H. W. Karn a. H. E. Longenecker. 1944. J. Biol. Chem., 152 : 181.
Pelczarska. 1967. Arch. immunol. therap. exp., 15 : 271.
Perault A. M., B. Pullman a. C. Valdemoro. 1961. Biochim. Biophys. Acta, 49 : 555.
Perles R. a. P. Benda. 1961. C. R. Soc. Mor. Tours. Gr. Etude psychopharmacol. biochim., 3 : 17.
Perry T. L. a. T. R. Jones. 1961. J. Clin. Investig., 40 : 1368.
Peters E. L. a. D. B. Tower. 1959. J. Neurochem., 5 : 80.
Peters R. a. J. M. Walshe. 1966. Proc. Roy. Soc. B., 166 : 273.
Pfeiffer C. C. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 324.
Pfeifer A. K., E. Satory a. E. S. Vizi. 1962. Arch. intern. pharmacodyn. ther., 138 : 230.
Piha R. S., S. S. Oja a. A. J. Uusitalo. 1962. Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 40 : 1.
Pisano J. J., D. Abraham a. S. Udenfriend. 1963. Arch. Biochem. Biophys., 100 : 323.
Pisano J. J., C. Mitoma a. S. Udenfriend. 1957. Nature, 180 : 1125.
Pisano J. J. a. S. Udenfriend. 1958. Fed. Proc., 17 : 403.
Pisano J. J., J. D. Wilson a. S. Udenfriend. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 226.
Pisano J. J., S. D. Wilson, L. Cohen, D. Abraham a. S. Udenfriend. 1961. J. Biol. Chem., 236 : 499.
Pitts F. N., H. Linder a. J. Cheridan. 1966. Fed. Proc., 25 : 714.
Pitts F. N., C. Quick a. E. Ribins. 1965. J. Neurochem., 19 : 93.
Počta J. 1964. Rozhl. Chirurg., 43 : 420.
Popov N. a. H. J. Matthies. 1967. Acta biol. med. german., 18 : 91.
Poppen K. J., L. D. Greenberg a. J. F. Rinehart. 1952. Blood, 7 : 436.
Portugalov V. V., M. S. Gaevskaya, L. M. Gershtein a. E. A. Nosova. 1965. Physiol. bohemosl., 14 : 271.
Potter R. L. a. A. Harreveld, van. 1962. J. Neurochem., 9 : 105.
Preston J. B. 1955a. J. Pharm. Exp. Ther., 115 : 28.
Preston J. B. 1955b. J. Pharm. Exp. Ther., 115 : 39.
Price G. M. 1961. J. Biochem., 80 : 420.
Proulx P. R. 1966. Rev. Canad. Biol., 25 : 285.
Pryor G. T., K. Schlesinger a. W. H. Calhoun. 1966. Life Sci., 5 : 2105.
Pullman B. 1963. Chem. a. biol. aspects of pyridoxal catalysis, Pergamon Press : 103.
Pullman B., A. M. Perault a. C. Valdemoro. 1961. Biochim. Biophys. Acta, 46 : 555.
Pullman B. a A. Pullman. 1960. Rev. Mod. Physics, 32 : 428.
Puppi A. 1963. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 24 : 223.
Purpura D. P. 1959. Internat. Rev. Neurobiol., 1 : 47.
Purpura D. P. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 495.
Purpura D. P. 1961a. In: Nervous Inhibition. Ed. E. Florey. Pergamon Press : 242.
Purpura D. P. 1961b. Ann. N. Y. Acad. Sci., 92 : 840.
Purpura D. P. a. M. W. Carmichael. 1960. Science, 131 : 410.
Purpura D. P., M. W. Carmichael a. E. M. Housepian. 1960. Exp. Neurol., 2 : 234.
Purpura D. P., M. Girado a. H. Grundfest. 1957. Science, 125 : 1200.
Purpura D. P., M. Girado, T. G. Smith a. J. A. Gomez. 1958a. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97 : 348.
Purpura D. P., M. Girado, T. G. Smith a. J. A. Gomez. 1958b. EEG, Clin. Neurophysiol., 10 : 677.
Purpura D. P., M. Girado, T. G. Smith, D. A. Gallan a. H. Grundfest. 1959. J. Neurochem., 3 : 238.
Purpura D. P. a. H. Grundfest. 1957. J. Neurophysiol. 20 : 494.

Quastel J. H. 1962. In: Ultrastructure and Metabolism of the Nervous System, Research Publ. A. R. N. M. D., 40 : 57.
Quastel J. H. 1953. App. Therap., 5 : 252.
Radhakrishnan A. N. a. A. Meister. 1957. J. Biol. Chem., 226 : 559.
Rajalakshmi R., S. L. Ali a. C. V. Ramakrishnan. 1967. J. Neurochem., 14 : 29.
Rajalakshmi R., R. R. Govindarajan a. C. V. Ramakrishnan. 1965. J. Neurochem., 12 : 261.
Rathnayer W. 1965. Comp. Biochem. Physiol., 14 : 673.
Ray J. W. 1964. J. Ins. Physiol., 10 : 587.
Ray J. W. 1965. In: The Physiol. of the insect central nervous system. Eds. J. E. Treherne a. J. W. L. Beament, Acad. Press : 31.
Reed L. G. 1950. J. Biol. Chem., 183 : 451.
Reynier M. 1963. Agressologie, 4 : 451.
Rhoton A., S. Goldring a. J. O'Leary. 1960. Amer. J. Physiol., 199 : 677.
Rick J. T., A. K. Huggins a. G. A. Kerkut. 1967. Compar Biochem. Physiol., 20 : 1009.
Rick J. T., D. Morris a. G. A. Kerkut. 1968. Life Sci., 7 : 733.
Rinaldi F., F. M. Puca, F. Mustrosimone, A. Fiorillo. 1967. Acta neurol., 22 : 65.
Rindi G. a. G. Ferrari. 1959. Nature, 183 : 608.
Rindi G., V. Perri a. W. Ventura. 1959. Nature, 183 : 1126.
Rindi G. a. W. Ventura. 1961. Arch. fisiol., 60 : 349.
Roa P. D., J. K. Tews a. W. E. Stone. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 477.
Robbins J. 1959. J. Physiol., 148 : 39.
Roberts E. 1953. J. Biol. Chem., 202 : 359.
Roberts E. 1954. Arch. Biochem. Biophys., 48 : 395.
Roberts E. 1956. In: Neurochemistry. Progress in Neurobiology, 1 : 11.
Roberts E. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 144.
Roberts E. 1962a. In: Neurochemistry, Springfild : 636.
Roberts E. 1962b. In: Ultrastructure and metabolism of the nervous system. William a. Willkins, Baltimore : 40.
Roberts E. 1963. Amer. J. Clin. Nutr., 12 : 291.
Roberts E. 1966a. Brain Res., 2 : 109.
Roberts E. 1966b. Brain Res., 2 : 117.
Roberts E., C. F. Baxter a. E. Eidelberg. 1959. Proc. 2d Intern. congr. neurobiol. Amsterdam : 392.
Roberts E. a. H. M. Brecoff. 1953. J. Biol. Chem., 201 : 393.
Roberts E. a. S. Frankel. 1950. J. Biol. Chem., 187 : 55.
Roberts E., S. Frankel a. P. J. Harman. 1950. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74 : 383.
Roberts E. a. S. Frankel. 1951a. J. Biol. Chem., 190 : 505.
Roberts E. a. S. Frankel. 1951b. J. Biol. Chem., 188 : 789.
Roberts E., P. J. Harman a. S. Frankel. 1951a. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 78 : 799.
Roberts E., F. Younger a. S. Frankel. 1951b. J. Biol. Chem., 191 : 277.
Roberts E. a. K. Kuriyama. 1968. Brain Res., 8 : 1.
Roberts E., M. Rothstein a. C. F. Baxter. 1958a. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97 : 796.
Roberts E., S. P. Lowe, L. Guth a. B. Selinek. 1958b. J. Exp. Zool., 138 : 313.
Roberts E. a. D. G. Simonsen. 1963. Biochem. Pharmacol., 12 : 113.
Roberts E., J. Wein a. D. G. Simonsen. 1964. Vitamins and Hormones, 22 : 503.
Robinson J. D. a. R. H. Bradley. 1963. Nature, 197 : 389.
Roche J., N. V. Thoai, Y. Robin, I. Carcia a. J. L. Hatt. 1952a. C. R. soc. biol. Paris, 146 : 1899.
Roche J., N. V. Thoai a. P. E. Glahn. 1952b. Experientia, 8 : 428.
Romanowski W., 1959. Bull. Acad. Polon. Sci. ser. sci. biol., 7 : 83.
Romanowski W. 1962. Acta Physiol. Polon., 13 : 57.
Romanowski W. a. J. Janota-Lukaszewska. 1962. Acta Physiol. Polon., 13 : 729.
Romanowski W. a. M. Monnier. 1962. Acta Physiol. Polon., 13 : 399.
Ropp R. S., de. 1967. J. Neurochem., 14 : 693.
Ropp R. S., de, a. E. H. Snedeker. 1960. Analyt. Biochem., 1 : 424.
Ropp R. S., de, a. E. H. Snedeker. 1961. J. Neurochem., 7 : 128.
Rosenfeld G. 1960. Quart. J. Studies. Alcohol. 21 : 584.
Rosengarten H. 1966. Polski tygod. lekar., 21 : 320.
Ross P. a. I. D. P. Wootton. 1964. Clin. Chim. Acta, 9 : 434.

Rossini L., H. P. Cohen, E. Handelman, S. Lin. 1966. Ann. N. Y. Acad. Sci., 137 : 864.
Roth R. H. 1965. Ph. D. Dissertation, Yale Iniversity.
Roth R. H., J. M. R. Delgado a. N. J. Giarman. 1966. Intern. J. Neuropharmacol., 5 : 421.
Roth R. H. a. N. J. Giarman. 1965. Biochem. Pharmacol., 14 : 177.
Roth R. H. a. N. J. Giarman. 1966. Biochem. Pharmacol., 15 : 1333.
Roth R. H. a. N. J. Giarman. 1969. Biochem. Pharmacol., 18 : 247.
Rothstein M. 1965. Comp. Biochem. Physiol., 14 : 541.
Roukema P. A., W. F. Kafoe a. R. C. Roozemond. 1965. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 158 : 429.
Rubino F. a. H. Di Chiara. 1959. Boll. Soc. ital. biol. sper., 35 : 1578.
Rubinstein M. K. a. E. Roberts. 1967. Biochem. Pharmacol., 16 : 1138.
Ruščak M. 1962a. Physiol. bohemoslov., 11 : 192.
Ruščak M. 1962b. Nature, 195 : 290.
Ruščak M. 1963. Physiol. bohemoslov., 12 : 562.
Ruščak M., E. Macejova a. D. Ruščakova. 1964. Physiol. bohemoslov., 13 : 156.
Ruščak M. a. E. Macejova. 1965. Physiol. bohemoslov., 14 : 266.
Ruščak M., D. Ruščakova a. E. Konikova. 1967. Biologia (ČSSR), 22 : 337.
Ryall R. W. 1962. Nature, 196 : 680.
Ryall R. W. 1964. J. Neurochem., 11 : 131.
Rybova R. 1960. Nature, 185 : 542.
Rybova R. 1961. Acad. Press. Publ. House Czech. Acad. Sci., : 543.
Sacktor B., J. Cummins a. L. Packer. 1959. Fed. Proc., 18 : 314.
Sacktor B., L. Packer, J. Cummins a. B. E. Ir. Huckley. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 182.
Saji Sh. 1958. Japan J. Veterin. Sci., 20 : 87.
Saito S., Y. Tokunaga a. K. Kojima. 1964. Keio. J. Med., 13 : 211.
Saito S. a. Y. Tokunaga. 1967. J. Pharmacol. Exp. Ther., 157 : 546.
Salganicoff L. a. E. De Robertis. 1963. Life Sci., 2 : 85.
Salganicoff L. a. E. De Robertis. 1965. J. Neurochem., 12 : 287.
Salmoiraghi G. C. a. C. N. Stefanis. 1967. Intern. Rev. Neurobiol., 10 : 1.
Salvador R. A. a. R. W. Albers. 1959. J. Biol. Chem., 234 : 922.
Samson F. E., D. R. Dahe, N. Dahe a. H. E. Himwich. 1959. Amer. Med. Ass. Arch. Neurol. Psychiatr., 81 : 458.
Sanchez-Hernandez J. A., A. Bisteni a. S. Sanchez-Manzano. 1966. Ann. anesthesiol. franc., 7 : 563.
Sandman R. P. 1962. Analyt. Biochem., 3 : 158.
Sano K., E. Roberts. 1963. Biochem. Pharmacol., 12 : 489.
Sarma T. J., S. I. Singh a. C. L. Malhotra. 1961. Current Sci., 30 : 296.
Sato M., G. Austin, H. Yai a. J. Maruhashi. 1965. Fed. Proc., 24 : 585.
Sato M., M. Samajsi, T. Kaya, J. Yamanaka, P. Kavamura a. T. Hiraiva. 1966. Japan. J. Anesthesiol., 15 : 523.
Schlesinger K. a. W. Boggan. 1968. Life Sci., 7 : 437.
Schlesinger K., W. Boggan a. B. J. Grick. 1968. Psychol. Pharmacol., 13 : 181.
Schmidt R. F. 1963. Pflügers Arch. Ges. physiol., 277 : 325.
Schmidt R. F. 1965. In: Studies in physiology. Eds. D. R. Curtis a. A. K. McIntyre, Berlin—Heidelberg—N. Y. : 243.
Schneider J. A., A. B. Drakontides a. L. A. Mulieri. 1961. Fed. Proc., 20 : 420c.
Schneider J. A., A. B. Drakontides a. L. A. Mulieri. 1962. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 138 : 239.
Schneider J. A., G. Thomalska, P. Trautmann, R. Smolarz a. R. Salbach. 1963. Agressologie, 4 : 55.
Scholes N. W. a. E. Roberts. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 1319.
Scholes N. W. 1965. Life Sci., 4 : 1945.
Scholes N. W. 1966. J. Pharm. Exp. Ther., 153 : 128.
Schötten C. 1883. Ber. Dtsch. chem. ges., 16 : 643.
Scott E. M. a. W. B. Jakoby. 1958. Science, 128 : 361.
Scott E. M. a. W. B. Jakoby. 1959. J. Biol. Chem., 234 : 932.
Scotto P., P. Monaco, V. Scardi a. V. Bonavita. 1963. J. Neurochem., 10 : 831.
Scriver C. R. 1960. Pediatrics, 26 : 62.
Scriver C. R., S. Pueschel a. E. Davies. 1966. New Eng. J. Med., 274 : 635.
Seidler E. a. A. Schellenberger. 1966. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 346 : 148.

Seiler N., H. Möller a. J. Werner. 1967. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 348 : 675.
Seiler N. a. M. Wiechmann. 1968. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 349 : 558.
Seki S. 1966. Okayama igakkai zasshi, 78 : 234.
Sellinger O. L., R. Catanzaro, E. B. Chain a. F. Pocchiari. 1962. Proc. Roy Soc., 156 : 148.
Sen S. P. a. D. P. Burma. 1952—1953. Trans. Bose. Res. Inst. (Calcutta), 19 : 19.
Seo S. 1957. Med. J. Osaka Univ., 7 : 833.
Servit Z., A. Strejckova a. S. Fischer. 1967. Exp. Neurol., 17 : 389.
Shatunova N. F. a. I. A. Sytinski. 1964. J. Neurochem., 11 : 701.
Shaw R. K. a. J. D. Heine. 1965. J. Neurochem., 12 : 527.
Sheridan J. J., K. L. Sims a. F. N. Pitts. 1967. J. Neurochem., 14 : 571.
Sherman H. 1954. The vitamins. Eds. Harris R. S., Serbrell Jr., Acad. Press. 3 : 265.
Shibata N., S. Shimizu, M. Kubo, H. Takahashi, Y. Yamaguchi, Matsuzawa, Tsutomu, Ezoe a. Y. Tsukada. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press. : 579.
Shimizu S., Y. Kakimoto a. I. Sano. 1966. J. Neurochem., 13 : 72.
Shimizu S., N. Shibata a. Y. Yamaguchi. 1959. J. Ther. (Tokyo), 41 : 1067.
Shirai W. 1958. Vitamins, 14 : 829.
Sieroslawska J. 1964. Dissert, Pharmac. PAN, 16 : 465.
Sieroslawska J. 1965. Arch. Immunol. Ther. Exp., 13 : 70.
Simonsen D. G. a. E. Roberts. 1961. Fed. Proc., 20 : 239c.
Simozudzi C. 1962. Vitamins, 25 : 266.
Singh S. J. a. C. L. Malhotra. 1962. J. Neurochem., 8 : 37.
Singh S. J. a. C. L. Malhotra. 1964. J. Neurochem., 11 : 865.
Singh S. J. a. C. L. Malhotra. 1967. J. Neurochem., 14 : 135.
Sisken B., E. Roberts a. C. F. Baxter. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 219.
Sisken B. a. E. Roberts. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 95.
Sisken B., K. Sano a. E. Roberts. 1961. J. Biol. Chem., 236 : 503.
Sisken B. a. E. Roberts. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 95.
Sittler O. D. a. R. J. De Remer. 1967. Experientia, 23 : 284.
Sklenovsky A. 1964. Activ. nerv. super., 6 : 272.
Sklenovsky A. 1965. Activ. nerv. super., 7 : 151.
Sklenovsky A. 1967a. Acta univ. palack. olomuc. Fac. med., 47 : 299.
Sklenovsky A. 1967b. Acta univ. palack. olomuc. Fac. med., 47 : 319.
Sklenovsky A. 1967c. Acta univ. palack. olomuc. Fac. med., 47 : 287.
Sklenovsky A., Jan Hrbek, K. Dostalova a. O. Birkas. 1967. Acta univ. palack. olomuc. Fac. med., 47 : 309.
Smith M. J. H., B. J. Gould a. A. K. Huggins. 1963. Biochem. Pharmacol., 12 : 917.
Smith M. J. H. a. P. K. Smith. 1966. The salicylates. A critical bibliographic review. Interscience Publ.
Snell E. E. 1957. Vitamines a. Hormones, 16 : 78.
Snell E. E. 1963. In: Chem. a. Biol. aspects of pyridoxal catalysis, Pergamon Press : I.
Sobotka P., J. Mysliveček, J. Lahlava, R. Rokyta a. J. Hassmannova. 1965. Activ nerv. super., 7 : 129.
Sommer-Smith J. A., J. Powarzynski, A. Stirner a. V. Grünberg. 1965. Acta neurol. latinoamer., 11 : 360.
Sorer H. a. O. Pylkkö. 1965a. J. Pharmac. Pharmacol., 17 : 249.
Sorer H. a. O. Pylkkö. 1965b. J. Pharmac. Pharmacol., 17 : 122.
Spicer S. S. a. V. Weise. 1956. Enzymologia, 17 : 263.
Sprince H., J. A. Josephs a. C. R. Wilpizeski. 1966. Life Sci., 5 : 2041.
Srimal R. C. a. K. P. Bhargava. 1966. Arch. intern. pharmacodyn. ther., 164 : 444.
Stanton H. C. 1963. Arch. intern. pharmacodyn. ther., 143 : 195.
Stanton H. C. a. R. Evans. 1960. Arch. intern. pharmacodyn. ther., 127 : 421.
Stanton H. C. a. F. H. Woodhouse. 1960. J. Pharm. Exp. Ther. 128 : 233.
Steward F. C., R. M. Zacharius a. J. K. Pollard. 1955. Suomal. Tiedlakat. Toimit., A II, 60 : 322.
Stone E. W., J. K. Tews a. E. N. Mitchell. 1960. Neurology, 10 : 241.
Stransky L. 1966. Sb. vědeck. praci Lekar. fak. Karlovy univ. Hradu Kruluva, 9 : 699.
Strasberg P. a. K. A. C. Elliott. 1967. Can. J. Biochem., 45 : 1795.
Strasberg P., K. Krnjević, S. Schwartz a. K. A. C. Elliott. 1967. J. Neurochem., 14 : 755.

Straughn W. III. a. R. H. Wagner. 1966. Trombos. diathes haemorrh., 16 : 198.
Suga N. a. Y. Katsuki. 1961. J. Exp. Biol., 38 : 759.
Sugawara Sh. 1958. Vitamins, 14 : 117.
Sugiura M. 1957. Japan. J. Pharmacol., 7 : 6.
Sugiura M. a. S. Seo. 1957. Saishin Igaku, 12 : 92.
Susz J. P., B. Haber a. E. Roberts. 1966. Biochemistry, 5 : 2870.
Sutherland V. C. a. M. Rikimaru. 1964. Int. J. Neuropharmac., 3 : 135.
Suzuki G. 1958. Vitamins, 14 : 813.
Swaiman K. F., J. M. Milstein a. M. M. Cohen. 1963. J. Neurochem., 10 : 635.
Sypniewska M. 1966. Dissert pharmac. PAN, 18 : 229.
Sytinsky I. A. 1968. Intern. symp. on : Biochemistry and Histochemistry of myelin and demyelination. Poznan, Poland : 53.
Sytinsky I. A. 1969a. Neuropatol. Polska, 7 : 371.
Sytinsky I. A. 1969b. Fed. Europ. Biochem. Soc. Abstr. Commun., Madrid : 560.
Sytinsky I. A. a. T. N. Priyatkina. 1964. Fed. Proc., 23 : 379.
Sytinsky I. A. a. T. N. Priyatkina. 1966. Biochem. Pharmacol., 15 : 49.
Sytinsky I. A. a. N. T. Thinh. 1964. J. Neurochem., 11 : 551.
Sytinsky I. A. a. V. Y. Vasiliev. 1970. Enzymologia, 37 : 1451.
Tabachnick I. I. A. 1960. Biochem. Pharmacol., 3 : 166.
Tafel J. a. M. Stern. 1900. Ber. Stsch. Chem. Ges., 33 : 2224.
Takagi R. 1961. Clin. Psychiatr. (Tokyo), 3 : 411.
Takahashi H. 1958. Japan J. Physiol., 8 : 378.
Takahashi H. 1960. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 523.
Takahashi H., B. Arai a. C. Koshimo. 1961d. Japan. J. Physiol., 11 : 403.
Takahashi H., O. Ikeda, T. Itaya a. C. Koshimo. 1961c. Japan. J. Physiol., 11 : 476.
Takahashi H., O. Ikeda, C. Koshimo a. T. Shiraishi. 1965. J. Physiol. Soc. Japan, 27 : 479.
Takahashi H., C. Koshimo a. O. Ikeda. 1962. Japan. J. Physiol., 12 : 97.
Takahashi H., H. Matsuzaki, K. Kumei a. H. Takahashi. 1959c. Japan J. Physiol., 9 : 207.
Takahashi H. a. K. Nagai. 1960 (1961). «Gamibetal», Coll. Summ. liter. Ono pharmac. Co. LTD, Ser. 1 : 12.
Takahashi H., A. Nagashima a. Ch. Koshimo. 1958b. Nature, 182 : 1443.
Takahashi H., A. Nagashima, C. Koshimo a. H. Takahashi. 1959a. Japan J. Physiol., 9 : 257.
Takahashi H., M. Tiba, M. Sumi a. H. Matsuzaki. 1959b. Japan. J. Physiol., 9 : 464.
Takahashi H., M. Tiba, T. Yamamazaki a. F. Noguchi. 1958. Jap. J. Physiol., 8 : 378.
Takahashi H., A. Nagashima a. B. Arai. 1960. Japan. J. Physiol., 10 : 106.
Takahashi H., M. Sumi a. C. Koshimo. 1961a. Japan J. Physiol. 11 : 89.
Takahashi H., K. Uchikura, H. Takahashi a. O. Ikeda. 1961b. Japan. J. Physiol., 11 : 229.
Takahashi H. a. M. Tiba. 1955. Japan J. Physiol., 5 : 334.
Takata M. 1960. Seitai no kagaki, 11 : 243.
Takayasa T. 1956. J. Physiol. Soc. Japan, 18 : 325.
Takeuchi A. a. N. Takeuchi. 1964a. J. Physiol., 170 : 296.
Takeuchi A. a. N. Takeuchi. 1964b. Nature, 203 : 1074.
Takeuchi A. a. N. Takeuchi. 1965. J. Physiol., 177 : 225.
Takeuchi A. a. N. Takeuchi. 1966. J. Physiol., 183 : 418.
Takeuchi A. a. N. Takeuchi. 1967a. J. Physiol., 191 : 575.
Takeuchi A. a. N. Takeuchi. 1967b. Fed. Proc., 26 : 1633.
Takeuchi A. a. N. Takeuchi. 1969. J. Physiol., 205 : 377.
Tallan H. H. 1962. In: Amino acid pools: distribution, formation and function of free amino acids. Ed. Holden J. T. Elsevier, N. Y. : 465.
Tallan H. H., J. Moore a. W. H. Stein. 1954. J. Biol. Chem., 211 : 927.
Tamasdan S. a. F. Chatagner. 1965. Bull. Soc. Chim. Biol., 47 : 719.
Tanaka D., A. Mikai, M. Apaka, S. Sato a. K. Ivasa. 1966. Brain a. Nerve, 18 : 655.
Tapia R. a. J. Awapara. 1967. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 126 : 218.
Tapia R., H. Pasantes, M. Pérez de la Mora, B. G. Ortega a. G. H. Massieu. 1965. Ann. Inst. biol. Univ. Mexico, 36 : 9.
Tapia R., H. Pasantes, B. G. Ortega a. G. H. Massieu. 1966. Biochem. Pharmacol., 15 : 1831.
Tapia R., H. Pasantes, M. Pérez de la Mora, B. G. Ortega a. G. H. Massieu. 1967a. Biochem. Pharmacol., 16 : 483.
Tapia R., M. Pérez de la Mora a. G. H. Massieu. 1967b. Biochem. Pharmacol., 16 : 1211.

Terashi H. 1958. J. Physiol. Soc. Japan, 5 : 334.
Tashian R. E. 1961. Metabolism, 10 : 393.
Tews J. K., S. H. Carter, P. D. Roa a. W. E. Stone. 1963. J. Neurochem., 10 : 641.
Tews J. K., S. H. Carter a. W. E. Stone. 1965. J. Neurochem., 12 : 679.
Tews J. K. a. R. A. Lovell. 1967. J. Neurochem., 14 : 1.
Tews J. K. a. W. E. Stone. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 543.
Thoai N. V., J. Roche a. Y. Robin. 1952. C. R. Acad. Sci. Paris, 235 : 832.
Thomas K., A. T. Milhorat a. F. Techner. 1933. Z. Physiol. Chem., 214 : 121.
Tibbles J. A. R. a. D. A. McGreal. 1963. Canad. Med. Assoc. J., 88 : 881.
Tominaga Y., K. Kurihara, T. Tazaki, Y. Mitsumori, H. Fukushima a. H. Nishi. 1960 (1961). «Gamibetal», Coll. summer. liter. Ono pharmac. Co LTD, Ser. 1 : 17.
Tomobe K. 1958. Biochemistry (Japan), 29 : 836.
Torelli L. 1966. Agressologie, 7 : 523.
Touchard P. 1966. Ann. Anesthesiol. franc., 7 : 167.
Tower D. B. 1956. Am. J. Clin. Nutr., 4 : 329.
Tower D. B. 1958a. J. Neurochem., 3 : 185.
Tower D. B. 1958b. Nutr. Rev., 16 : 161.
Tower D. B. 1960a. Neurochemistry of epilepsy. C. C. Thomas, Springfeld.
Tower D. B. 1960b. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 562.
Tower D. B. 1960c. In: The neurochemistry of nucleotides and amino acids. Ed. R. O. Brady a. D. B. Tower. : 173.
Traczyk W. 1959. Bull. Acad. Polon. Sci. ser. sci. biol., 7 : 421.
Traczyk W. 1960. Bull. Acad Polon. Sci. ser sci. biol., 8 : 71.
Traczyk W. 1962. Rozpr. wydz. nauk. med. PAN, 7 : 3.
Trifaro J. M., E. Mikulio, H. Armendariz a. V. G. Foglia. 1965. Acta physiol. latinoamer., 14 : 323.
Trivedi C. P. a. F. R. Dower. 1965. Fed. Proc., 24 : 516.
Tsudsino T. 1962. Vitamins, 25 : 287.
Tsuji H., R. Balagof a. M. S. Sadove. 1963. J. Amer. Med. Assoc., 183 : 659.
Tsukada Y., S. Hirano, Y. Nagata a. T. Matsutani. 1960a. In: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Ed. E. Roberts et al., Pergamon Press : 163.
Tsukada Y., Y. Nagata a. S. Hirano. 1960b. Seitai no kagaki, 11 : 281.
Tsukada Y., Y. Nagata a. S. Hirano. 1960c. Nature, 186 : 474.
Tsukada Y., S. Hirano, Y. Nagata a. K. Uemura. 1961. 4th Japan. Conf. Radioisotopes (I. R. I. A.) : 7.
Tsukada Y., S. Hirano, Y. Nagata a. T. Matsutani. 1961b. Sympos. Enzym, Chem., 15 : 371.
Tsukada Y., Y. Nagata a. G. Takagaki. 1957. Proc. Japan. Acad., 33 : 510.
Tsukada Y., Y. Nagata, S. Hirano a. G. Takagaki. 1958. J. Biochem., 45 : 979.
Tsukada Y., Y. Nagata a. T. Matsutani. 1962. Seitai no Kagaki, 13 : 63.
Tsukada Y., Y. Nagata, S. Hirano a., T. Matsutani. 1963. J. Neurochem., 10 : 241.
Tsukada Y., K. Uemura, S. Hirano a. Y. Nagata. 1964. In: Compar. Neurochem. Ed. D. Richter, Pergamon Press : 179.
Tsunoo Sh., K. Horisake, T. Yambe, S. Takahashi, J. Kawamura a. K. Totsuka. 1967. Japan J. Pharmacol., 17 : 425.
Tsutsumi M. 1958a. Vitamins, 15 : 507.
Tsutsumi M. 1958b. Biochemistry (Japan), 30 : 618.
Tuena M., G. H. Massieu, B. G. Ortega a. H. Pasantes. 1961. Ann. Inst. biol. Univ. Mexaco, 31 : 21.
Tursky T. 1960. Nature, 187 : 323.
Tursky T. 1961. Biologia, 16 : 831.
Tursky T. a. V. Sajter. 1962. J. Neurochem., 9 : 519.
Tursky T. a. J. Sedlak. 1958. Cas. lek. čes., 6—7 : 171.
Uchida T. a. R. D. O'Brien. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 725.
Umbreit W. W. a. P. Heneage. 1953. J. Biol. Chem., 201 : 15.
Umrath K. a. M. Grallert. 1967. J. Biol. Chem., 115 : 322.
Usherwood P. N. R. a. H. Grundfest. 1964. Science, 143 : 817.
Usherwood P. N. R. a. H. Grundfest. 1965. J. Neurophysiol., 28 : 497.
Ushikubo K. 1959. J. Physiol. Soc. Japan., 21 : 616.
Utley J. D. 1963a. Biochem. Pharmacol., 12 : 1228.
Utley J. D. 1963b. J. Neurochem., 10 : 423.
Van der Kloot W. G. a. J. Robbins. 1959. Experientia, 15 : 35.
Van Gelder N. M. 1965. J. Neurochem., 12 : 239.
Van Gelder N. M. 1966. Biochem. Pharmacol., 15 : 533.

Van Gelder N. M. 1968. J. Neurochem., 15 : 747.
Van Gelder N. M. a. K. A. C. Elliott. 1958. J. Neurochem., 3 : 139.
Varon S., H. Weinstein a. E. Roberts. 1964. Biochem. Pharmacol., 13 : 269.
Varon S., H. Weinstein, T. Kakefuda a. E. Roberts. 1965a. Biochem. Pharmacol., 14 : 1213.
Varon S., H. Weinstein, C. F. Baxter a. E. Roberts. 1965b. Biochem. Pharmacol., 14 : 1755.
Varon S., H. Weinstein a. E. Roberts. 1967. Protoplasma, 63 : 318.
Veghelyi P., S. Vizi a. M. Kocsis. 1965. Gyermek-gyogyaszat, 16 : 302.
Vereshtchagin S. M., I. A. Sytinsky a. V. P. Tyshchenko. 1961. J. Ins. Physiol., 6 : 21.
Vernadakis A. a. D. M. Woodbury. 1962. Amer. J. Physiol., 203 : 748.
Vertua R. 1962. Giorn. psichiatr. neuropatol., 90 : 253.
Vivanco F., F. Ramos a. C. Simenez-Siaz. 1966. J. Neurochem., 13 : 1461.
Voeller K., G. D. Pappas a. D. P. Purpura. 1963. Exp. Neurol., 7 : 107.
Wada T., A. Goto, Y. Tukushima a. K. Tateyama. 1961. Folia psychiatr. neurol. Japan., 15 : 327.
Waelsch H. 1961. In: Regional Neurochemistry. Ed. Kety S. S. a. J. Eccles, Pergamon Press.
Waelsch H. 1962. In: Amino Acid Pools; Distribution Formation and Function of Free Amino Acids. Ed. Holden J. T., Elsevier, N. Y.
Waksman A. a. M. Bloch. 1968. J. Neurochem., 15 : 99.
Waksman A. a. C. Faienza. 1960. Clin. Chin. Acta, 5 : 450.
Waksman A. a. E. Roberts. 1965. Biochemistry, 4 : 2132.
Waksman A., M. K. Rubinstein, K. Kuriyama a. F. Roberts. 1968. J. Neurochem., 15 : 351.
Wallach D. P. 1960. Biochem. Pharmacol., 5 : 166.
Wallach D. P. 1961a. Biochem. Pharmacol., 5 : 323.
Wallach D. P. 1961b. Biochem. Pharmacol., 8 : 328.
Walker B. S., N. Telles a. Ed. Pastore. 1954. Ann. N. Y. Acad. Sci., 58 : 595.
Watkins J. C. 1965. J. Theoret. Biol., 9 : 37.
Watson R. S. 1961. Nature, 190 : 724.
Weinstein H., E. Roberts a. T. Kakefuda. 1963. Biochem. Pharmacol., 12 : 503.
Weinstein H., S. Varon. E. Roberts a. T. Kakefuda. 1964. In: Progr. brain Res.: Biogenic amines. Ed. H. E. Himwich a. W. A. Himwich, Elsevier, 8 : 215.
Weinstein H., S. Varon, D. R. Muhleman a. E. Roberts. 1965. Biochem. Pharmacol., 14 : 273.
Weinstein H., S. Varon a. E. Roberts. 1967. Protoplasma, 63 : 315.
Welkenstein S., R. Wiser, C. Gudmundsen a. H. Kimmel. 1964. Biochim. Biophys. Acta, 86 : 640.
Whisler K. E., J. K. Tews a. W. E. Stone. 1968. J. Neurochem., 15 : 215.
Whittaker V. P. 1965. Progr. Biophys. molec. Biol., 15 : 39.
Whittaker V. P. 1968. In: Structure and Functions of Inhibitory Neuronal Mechanism. Pergamon Press : 487.
Wiechert P. a. A. Herbst. 1965. Acta biol. med. german., 14 : 444.
Wiechert P. a. A. Herbst. 1966. J. Neurochem., 13 : 59.
Wiechert P. a. P. Schröter. 1964. Acta Biol. Med. German., 12 : 475.
Wiersma C. A. G. a. E. L. C. Pilgrim. 1961. Comp. Biochem. Physiol., 2 : 51.
Williams H. L. a. J. A. Bain. 1961. Intern. Rev. Neurobiol., 3 : 319.
Wilson W. E., R. J. Hill a. R. E. Koeppe. 1959. J. Biol. Chem., 234 : 347.
Wingo W. J. a. J. Awapara. 1950. J. Biol. Chem., 187 : 267.
Winters W. D. 1965. Fed. Proc., 24 : 134.
Winters W. D. a. C. E. Spooner. 1965. J. Neuropharmacol., 4 : 197.
Winters W. D. a. C. E. Spooner. 1966. EEG, Clin. Neurophysiol., 20 : 83.
Witter R. F. a. W. L. Farrior. 1964. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 115 : 487.
Wollemann M. a. T. Devenyl. 1963. J. Neurochem., 10 : 83.
Wood J. D. 1967. Exp. Brain Res., 4 : 81.
Wood J. D., N. E. Stacey a. W. J. Watson. 1965. Canad. J. Physiol. Pharmacol., 43 : 405.
Wood J. D. a. W. J. Watson. 1962. Nature, 195 : 296.
Wood J. D. a. W. J. Watson. 1963. Canad. J. Biochem. Physiol., 41 : 1907.
Wood J. D., W. J. Watson a. F. M. Clydesdale. 1963. J. Neurochem., 10 : 625.
Wood J. D. a. W. J. Watson. 1964. Canad. J. Physiol. Pharmacol., 42 : 277.
Wood J. D. a. W. J. Watson. 1965. J. Neurochem., 12 : 663.
Wood J. D., W. J. Watson a. N. E. Stacey. 1966. J. Neurochem., 13 : 361.
Wood J. D., W. J. Watson a. A. J. Ducker. 1967. J. Neurochem., 14 : 1067.
Wood J. D., W. J. Watson a. A. J. Ducker. 1968. J. Neurochem., 15 : 603.

Wood J. D., W. J. Watson a. G. W. Murray. 1969. J. Neurochem., 16 : 281.
Woodbury D. M. a. A. Vernadakis. 1958. Fed. Proc., 17 : 420.
Woodman R. J. a. H. McIlwain. 1961. Biochem. J., 81 : 83.
Yabuuchi H. 1958. Vitamins, 14 : 131.
Yamada T. 1959a. Okayama igakkai zasshi, 71 : 779.
Yamada T. 1959b. Okayama igakkai zasshi, 71 : 7547.
Yamada T. 1959c. Okayama igakkai zasshi, 71 : 791.
Yamada T., Y. Yamamoto, A. Fujiki, Y. Hishikawa a. Z. Kanenko. 1967. EEG, Clin. Neurophysiol., 22 : 558.
Yamaguchi M. 1959. Okayama igakkai zasshi, 71 : 4671.
Yamamoto Y. 1959. J. Okayama Med. Assoc., 71 : 3134.
Yamamoto Y. 1960. Okayama igakkai zasshi, 72 : 1255.
Yamamoto Y., A. Mori a. D. Jinnai. 1961. Biochemistry (Japan), 49 : 368.
Yamamoto C. a. H. McIlwain. 1966a. Nature, 210 : 1055.
Yamamoto C. a. H. McIlwain. 1966b. J. Neurochem., 13 : 1333.
Yamamoto C., T. Yugama a. K. Iwama. 1959. Japan. J. Physiol., 9 : 160.
Yamanaka T. 1957. Vitamins, 13 : 422.
Yamazaki T. 1959. J. 1959. J. Physiol. Soc. Japan., 21 : 319.
Yoshikawa T. 1961. Acta med. Okayama, 15 : 121.
Yunoue Sh. 1959. Okayama igakkai zasshi, 71 : 1591.
Zachmann M., P. Tocci a. W. L. Nyhan. 1966. J. Biol. Chem., 241 : 1355.
Zakusov V. V. 1965. 3d conf. hung. therap. investig. pharmac. Budapest, 1964 : 193.
Zielinska M. 1965. Dissert pharmac. PAN, 17 : 451.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОУК — аминооксиуксусная кислота
АТП — атоксопиримидин (структурный аналог ТП)
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
БОГАМК — β-окси-γ-аминомасляная кислота
БФГАМК — β-фенил-γ-аминомасляная кислота
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГАМК-Т — аминобутират-аминотрансфераза (К. Ф. 2.6.1.19)
ГАМК-холин — γ-аминобутирилхолин
ГБЛ — γ-бутиролактон
ГГМК — γ-гуанидинмасляная кислота
ГДК — глутаматдекарбоксилаза (К. Ф. 4.1.1.15)
ГОМК — γ-оксимасляная кислота, γ-оксибутират натрия
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИНГ — изоникотинилгидразид
ИЭТ — S-β-аминоэтилизотиуроний
МАО — моноаминоксидаза
НАД — никотинамид-аденин-динуклеотид
НАДФ — никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат
ПЛФ — пиридоксальфосфат
ПХМБ — парахлормеркурийбензоат
РНК — рибонуклеиновая кислота
ТП — токсопиримидин (2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидин)
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЯПА — янтарный полуальдегид

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
СМЖ — спинномозговая жидкость
ц. н. с. — центральная нервная система
ВП — вызванный потенциал
ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал
МОП — медленный отрицательный потенциал
ПКО — поверхностный корковый ответ
ПО — первичный ответ
ПСП — поверхностный постсинаптический потенциал
СП — стрихнинный потенциал
ТКП — транскаллозальный потенциал
ТПСП — тормозящий постсинаптический потенциал
ФКГ — фонокардиограмма
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭКоГ — электрокортикограмма
ЭЭГ — электроэнцефалограмма

в/бр — внутрибрюшинно
в/в — внутривенно
в/м — внутримышечно
и/ц — интрацеребрально
п/к — подкожно

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ СЫТИНСКИЙ

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
(биохимия, фармакология, физиология, клиника)


Утверждено к печати
Научным советом по нейрофизиологии
и высшей нервной деятельности
Академии наук СССР

Редактор издательства *К. Г. Беляевская*
Художник *Я. В. Таубвурцель*
Технический редактор *О. Н. Скобелева*
Корректоры *Н. В. Лихарева* и *Т. Г. Эдельман*

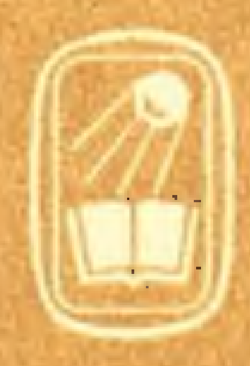
Сдано в набор 17/III 1972 г. Подписано к печати 8/VIII 1972 г.
Формат бумаги 70 × 108 $^1/_{16}$. Бумага № 2. Печ. л. 12$^1/_2$=
=17.50 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 19. Изд. № 4722.
Тип. зак. № 936. М-10134. Тираж 2.250. *Цена 1 р. 44 к.*

Ленинградское отделение издательства «Наука»
199164, Ленинград, Менделеевская линия, д. 1

1-я тип. издательства «Наука».
199034, Ленинград, 9 линия, д. 12



1 р. 44 к.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

И.А.СЫТИНСКИЙ

ГАМК в деятельности нервной системы